

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

AÑO 2014

**RESULTADOS Y COMPLICACIONES DEL
TRASPLANTE INTESTINAL DEL NIÑO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por

M^a ESTHER RAMOS BOLUDA

Director Prof.

GERARDO PRIETO BOZANO

Mi agradecimiento a todos los que de alguna manera han hecho posible esta tesis, en especial a los niños objeto de este trabajo y a sus familias, por lo que me enseñan día a día, y a mis hijos por su paciencia en aceptar mi dedicación a esta tarea.

A Gerardo, por TODO.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. FRACASO INTESTINAL EN EL NIÑO.....	3
a. SÍNDROME DE INTESTINO CORTO.....	4
– Bases fisiológicas del SIC.....	7
– Consecuencias fisiopatológicas del SIC.....	10
– Proceso de adaptación intestinal.....	14
– Factores de adaptación intestinal.....	17
• Nutrientes lumbinales.....	17
• Hormona de crecimiento.....	22
• Otros factores peptídicos de crecimiento.....	23
• Otros factores humorales.....	26
– Tratamiento farmacológico.....	28
– Complicaciones del SIC.....	31
• Sobredesarrollo bacteriano.....	31
• Litiasis biliar.....	37
• Litiasis renal.....	39
– Factores pronósticos.....	40
b. ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES.....	43
– Enfermedad de Hirschsprung.....	45
– Pseudoobstrucción intestinal crónica (POIC).....	46

c.	ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL ENTEROCITO.....	51
-	Atrofia microvellositaria (enfermedad de las inclusiones microvellositarias).....	52
-	Displasia epitelial intestinal.....	56
-	Otras alteraciones del enterocito.....	58
2.	MANEJO DEL FRACASO INTESTINAL ANTES DEL TRASPLANTE.....	59
a.	CRITERIOS DE REMISIÓN A UNA UNIDAD DE REHABILITACIÓN INTESTINAL.....	59
-	Factores de riesgo.....	60
b.	RECONSTRUCCIÓN QUIRÚRGICA AUTÓLOGA.....	62
-	Restablecimiento de la integridad del intestino residual.....	63
-	Enlentecimiento del tránsito.....	64
-	Enteroplastias.....	65
•	Remodelación intestinal.....	65
•	Alargamiento intestinal con técnica de Bianchi.....	65
•	Enteroplastia seriada transversa (STEP).....	67
•	Otras técnicas.....	69
c.	SOPORTE NUTRICIONAL PARENTERAL.....	70
-	Antecedentes históricos.....	70
-	Requerimientos nutricionales.....	71
•	Requerimientos calóricos.....	71
•	Hidratos de carbono.....	73
•	Proteínas.....	74
•	Lípidos.....	75
•	Líquidos y electrolitos.....	79
•	Hierro.....	80
•	Elementos traza.....	80

• Vitaminas.....	81
- Complicaciones.....	82
• Derivadas del catéter central.....	82
• Incompatibilidad fármacos-solución parenteral.....	86
• Complicaciones metabólicas.....	86
• Complicaciones generales.....	87
- Nutrición parenteral domiciliaria.....	87
d. HEPATOPATÍA ASOCIADA AL FRACASO INTESTINAL.....	89
- Factores derivados del paciente.....	90
- Factores derivados de la enfermedad.....	91
- Factores nutricionales.....	92
- Histopatología.....	93
- Clínica.....	93
- Factores de riesgo de progresión de la IFALD.....	94
- Manejo.....	97

3. EL TRASPLANTE INTESTINAL COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA.....101

a. INDICACIONES.....	101
b. MORTALIDAD EN LISTA DE ESPERA.....	105
c. EVALUACIÓN DEL DONANTE.....	105
d. TIPOS DE INJERTO.....	107
e. MANEJO PERIOPERATORIO.....	111
f. INMUNOSUPRESIÓN.....	112
- Inducción.....	113
- Mantenimiento.....	116
g. MONITORIZACIÓN.....	118
h. COMPLICACIONES.....	121
- Complicaciones quirúrgicas.....	121

–	Complicaciones infecciosas.....	122
•	Infecciones bacterianas.....	122
•	Infecciones víricas.....	124
•	Infecciones fúngicas.....	129
•	Prevención de infecciones.....	129
–	Rechazo.....	131
•	Rechazo celular agudo.....	131
•	Rechazo humoral.....	134
•	Rechazo crónico.....	137
–	Síndrome linfoproliferativo.....	138
–	Enfermedad injerto contra huésped.....	141
–	Alteraciones hematológicas.....	147
–	Otras complicaciones.....	150
i.	SUPERVIVENCIA.....	151
j.	CALIDAD DE VIDA.....	153

II. OBJETIVOS.....155

1.	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	157
2.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	158
3.	OBJETIVOS.....	159

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....161

1.	PACIENTES.....	163
2.	EVALUACIÓN DE CANDIDATOS.....	164
3.	VALORACIÓN TERAPÉUTICA.....	166
4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN COMO CANDIDATO A TRASPLANTE INTESTINAL.....	168

5. TIPOS DE TRASPLANTE REALIZADOS.....	169
6. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN.....	170
7. PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA.....	173
8. MONITORIZACIÓN POSTRASPLANTE.....	174
9. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN.....	175
10. MONITORIZACIÓN TARDÍA.....	176
11. VALORACIÓN DE COMPLICACIONES.....	177
a. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.....	177
– Virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.....	177
– Control de infecciones entéricas.....	177
b. VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO.....	177
c. VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO.....	179
d. VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED.....	180
e. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS.....	180
12. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	182
13. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.....	183

IV. RESULTADOS.....185

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS.....	187
a. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	187
b. ETIOLOGÍA DEL FRACASO INTESTINAL.....	189
c. AFECTACIÓN HEPÁTICA.....	191
d. ACCESOS VASCULARES.....	192
e. OTROS ASPECTOS.....	193

2. LISTA DE CANDIDATOS.....	195
3. ADAPTACIÓN SIN TRASPLANTE.....	197
a. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	197
b. PROGRAMA DE NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA.....	197
4. TRASPLANTE.....	199
a. TRASPLANTES REALIZADOS Y TIPOS.....	199
b. INDICACIONES.....	200
c. PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN.....	201
d. COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE.....	203
– Complicaciones quirúrgicas.....	203
– Infecciones bacterianas.....	203
– Infecciones víricas.....	204
– Infecciones fúngicas.....	207
– Rechazo celular agudo.....	208
– Rechazo humoral.....	211
– Rechazo crónico.....	214
– Síndrome linfoproliferativo.....	217
– Enfermedad injerto contra huesped.....	221
– Alteraciones hematológicas.....	228
e. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.....	230
f. RETRASPLANTE.....	233
g. SUPERVIVENCIA.....	235
h. CALIDAD DE VIDA.....	240

V. DISCUSIÓN.....	243
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS.....	245
2. PACIENTES ADAPTADOS SIN TRASPLANTE Y EN ESPERA PARA TRASPLANTE.....	248
3. LISTA DE CANDIDATOS.....	252

4. TRASPLANTE.....	254
a. Indicaciones y tipo de trasplante realizados.....	254
b. Protocolos de inmunosupresión.....	255
c. Complicaciones post-trasplante.....	257
– Complicaciones quirúrgicas.....	257
– Infecciones bacterianas.....	258
– Infecciones víricas.....	259
– Infecciones fúngicas.....	261
– Rechazo celular agudo.....	262
– Rechazo humoral.....	263
– Rechazo crónico.....	267
– Síndrome linfoproliferativo.....	269
– Enfermedad injerto contra huesped.....	271
– Alteraciones hematológicas.....	274
d. Pérdidas/supervivencia del injerto.....	277
e. Retrasplante.....	278
f. Supervivencia.....	279
g. Calidad de vida.....	283
 VI. CONCLUSIONES.....	 285
 VII. BIBLIOGRAFÍA.....	 291

ABREVIATURAS

Acetil-CoA: acetil-coenzima A

ADC: ácido deoxicólico

ALT: alanina transaminasa

AST: aspartato transaminasa

AUDC: ácido ursodesoxicólico

CCK: colecistokinina

CMV: citomegalovirus

CPA: células presentadoras de antígeno

DSA: Donor Specific Antibody (anticuerpos específicos contra el donante)

EBV: virus de Epstein-Barr

ECN: enterocolitis necrotizante o necrosante

EEG: electroencefalograma

EGF: factor de crecimiento epidémico.

EGF: factor de crecimiento epidérmico

FA: fosfatasa alcalina

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

GER: Gasto energético en reposo

GGT: gammaglutamil transferasa

GH: hormona de crecimiento.

GIP: Gastric Inhibitory Polypeptide (péptido inhibitorio gástrico).

GLP-1: péptido glucagón-like 1.

GLP-2: péptido glucagón-like 2

GMB: Gasto metabólico basal.

HGF: factor de crecimiento hepatocitario

IBP: inhibidor de la bomba de protones

ID: intestino delgado.

IFALD: Intestinal Failure Associated Liver Disease (Hepatopatía asociada a fracaso intestinal)

IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo I.

ISB: Isolated small bowel (intestino aislado)

KGF: factor de crecimiento queratinocítico

L y D-LDH: L y D lactato deshidrogenasa

LCT: triglicéridos de cadena larga.

LSB: liver small bowel (hepatointestinal)

MCT: triglicéridos de cadena media.

MV: multivisceral

MVF: miopatía visceral familiar

NEDC: nutrición enteral a débito continuo.

NP: nutrición parenteral

NVF: neuropatía visceral familiar

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PG: prostaglandina

POIC: pseudoobstrucción intestinal crónica

SIC: síndrome de intestino corto.

SLPPT: síndrome linfoproliferativo post-trasplante.

STEP: enteroplastia transversa seriada

TFF: péptidos trefoil

TGF α : factor transformador de crecimiento α

TGF β : factor transformador de crecimiento β

TNF α : factor de necrosis tumoral α

TMO: trasplante de médula ósea

UFC: unidades formadoras de colonias

UNOS: United Network for Organ Sharing (Red Unificada para Distribución de Órganos)

URI: Unidad de Rehabilitación Intestinal

VEB: virus de Epstein-Barr

VHS: virus herpes simple

VH6: virus herpes simple 6

VH7: virus herpes simple 7

VH8: virus herpes simple 8

VIC: válvula ileocecal

VVZ: virus varicela-zóster

I. INTRODUCCIÓN

1. FRACASO INTESTINAL EN EL NIÑO

El fracaso intestinal se define como la situación en la que se ha producido una reducción en la masa intestinal funcional por debajo del mínimo preciso para la digestión y la absorción de nutrientes y fluidos necesario para el mantenimiento en los adultos y el crecimiento en los niños (1). Hasta hace 50 años, el fracaso intestinal era considerado incompatible con la vida. Desde entonces, los avances en el soporte nutricional parenteral y, posteriormente, la aparición del trasplante intestinal como opción terapéutica han permitido lograr la supervivencia a largo plazo, con aceptable o buena calidad de vida, de un porcentaje sustancial de estos pacientes.

El fracaso intestinal es un cuadro clínico infrecuente con una incidencia aproximada de 2 casos por millón de habitantes (2), aunque según algunos estudios la frecuencia se ha incrementado en los últimos años hasta 3 ó 4 casos por año y millón de habitantes (3, 4) e incluso hasta 6 u 8 según un estudio basado en un registro multicéntrico europeo de nutrición parenteral domiciliaria (5). Su manejo es altamente complejo debido al escaso número de casos y a la heterogeneidad de la presentación clínica. Precisa por ello, un abordaje multidisciplinario que incluya personal con experiencia en el manejo clínico, nutricional y quirúrgico de estos pacientes (6). Debe existir además una íntima relación con un programa de trasplante, de forma que sea posible la referencia rápida y precoz de los casos susceptibles de precisar dicho tratamiento, ya que de ello depende en gran parte el éxito terapéutico.

Las causas de fracaso intestinal pueden dividirse en 3 grupos (7) teniendo en cuenta su patogenia: disminución anatómica intestinal con síndrome de intestino corto (SIC), enfermedad neuromuscular con afectación del tracto gastrointestinal, como aganglioneosis (enfermedad de Hirschsprung extensa) o pseudoobstrucción intestinal crónica (POIC), y enfermedades congénitas del epitelio intestinal. La frecuencia de cada entidad varía según la edad del paciente (Tabla 1) (8).

Tabla 1: Causas de fracaso intestinal en los diferentes grupos de edad

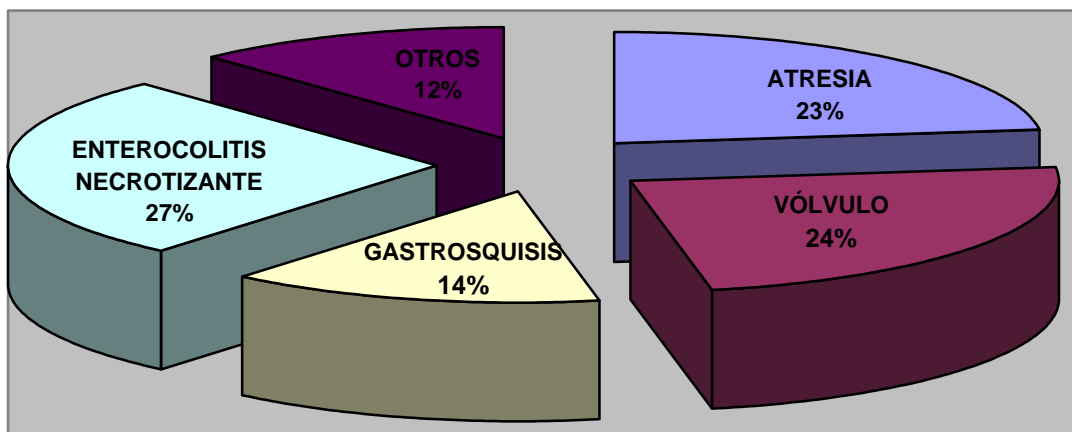
<i>PRENATAL Y NEONATAL</i>	<i>INFANCIA</i>	<i>ADULTOS</i>
<i>S. INTESTINO CORTO</i>	<i>S. INTESTINO CORTO</i>	<i>S. INTESTINO CORTO</i>
Gastrosquisis	Vólvulo	Isquemia
Atresia	Invaginación	Enf de Crohn
Síndrome de apple-peel	Traumatismo	Vólvulo
Vólvulo	Isquemia	Traumatismo
Enterocolitis necrotizante	Enf inflamatoria intestinal	Tumores
Isquemia	Tumores	Poliposis familiar
SIC congénito		
<i>ENF. NEUROMUSCULARES</i>	<i>ENF. NEUROMUSCULARES</i>	<i>ENF. NEUROMUSCULARES</i>
Enf Hirschsprung	Enf Hirschsprung	Enf Hirschsprung
Pseudoobstrucción crónica intestinal	Pseudoobstrucción crónica intestinal	Pseudoobstrucción crónica intestinal
<i>ALT CONGÉNITAS DEL ENTEROCITO</i>		
Enf inclusiones microvellositarias		
Displasia epitelial		

a. SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El síndrome de intestino corto (SIC) es la causa más frecuente de fracaso intestinal en el niño y se define como la situación de malabsorción tras una resección extensa de intestino delgado (ID) (7,9). Se trata de una definición más funcional que anatómica. Puede ser de origen prenatal, consecuencia de una atresia intestinal (incluyendo el síndrome de apple-peel) o un vólvulo de intestino medio o, más frecuentemente, postnatal. En el periodo

neonatal, la enterocolitis necrotizante es la causa más frecuente de SIC (Figura 1) (10). En etapas más tardías cobran importancia las trombosis vasculares, los tumores y los traumatismos abdominales.

Figura 1: Causas de intestino corto



El ID tiene una gran reserva funcional, de tal forma que se pueden tolerar resecciones próximas al 40-50% de su longitud sin que haya secuelas nutricionales (11). No obstante, se requiere un periodo variable en el que el intestino se adapta a la situación y desarrolla mecanismos de compensación para intentar conseguir la autonomía digestiva.

Las primeras definiciones de resección intestinal extensa datan de principios del siglo XX (12), definiéndose ésta como la pérdida de más de 200 cm en el adulto. Posteriormente, dada la enorme variabilidad de la longitud del intestino delgado (Tabla 2), cobró más importancia la porción de intestino remanente. Tampoco existe unanimidad en cuanto al sistema para determinar la longitud intestinal, aunque lo más aceptado es referirse a la medida del borde antimesentérico del intestino.

Figura 2: Gastrosquisis (Dr Henrik Ehrén)



Otros factores a tener en cuenta a la hora de determinar el pronóstico son la presencia o no de válvula ileocecal, la región intestinal reseçada, la edad del paciente cuando se realiza la resección y la integridad del intestino remanente.

Figura 3: Vólvulo (Dr Henrik Ehrén)



Se ha intentado clasificar el SIC según el intestino remanente para poder asignar un determinado pronóstico. Así se considera que un adulto presentará un SIC si tiene un intestino remanente < 200 cm (13), señalándose como crítica para la adaptación una longitud < 100 cm (14) .

En cuanto a los niños (10), se define como:

- Resección corta: intestino remanente 100-150 cm.
- Resección extensa: intestino remanente 40-100 cm.
- Resección masiva: intestino remanente < 40 cm.

Tabla 2: Longitud del intestino delgado en lactantes, niños y adultos (15, 16)

EDAD	LONGITUD INTESTINAL (cm)
Lactantes	
24–26 semanas post-concepción	70 ± 6.3
30–32 semanas post-concepción	117 ± 6.9
36–38 semanas post-concepción	143 ± 12.0
39–40 semanas post-concepción	157 ± 11.2
0–6 meses	239 ± 18.3
7–12 meses	284 ± 20.9
Niños	
1–2 años	272 ± 25.1–346 ± 18.2
2–4 años	340 ± 16.9–367 ± 37.0
4–5 años	424 ± 5.9
Adultos	
33–100 años	796 ± 129

Las funciones fisiológicas especializadas de estómago, yeyuno, íleon y colon, junto con la longitud y la integridad del intestino remanente, determinan el grado de malabsorción y de tolerancia a los nutrientes intraluminales en el SIC.

Bases fisiológicas del SIC

Aunque las funciones primarias del tracto gastrointestinal son la digestión y la absorción, el intestino tiene también importantes funciones inmunológicas y endocrinas. Tras la trituración y deglución de los alimentos éstos llegan al estómago donde son transformados en partículas más pequeñas y solubilizados. Posteriormente, el intestino delgado y el colon son responsables del proceso de digestión y absorción de agua, macro y micronutrientes. Las fibras nerviosas mucosas y las células endocrinas intestinales envían información por medio del sistema nervioso entérico y del torrente sanguíneo en respuesta al contenido luminal.

- Duodeno: Se extiende desde el píloro hasta la flexura duodenoyeyunal (ligamento de Treitz). Estructuralmente es muy parecido al yeyuno, pero en él están las *glándulas secretoras de bicarbonato* que ayudan a neutralizar la secreción ácida gástrica. Además en

él drenan las *secreciones biliopancreáticas* encargadas de transformar los macronutrientes en otras moléculas más sencillas y más fácilmente absorbibles. En este punto comienza la *absorción de micronutrientes* como calcio, magnesio, fósforo, hierro y ácido fólico.

- Yeyuno: Comprende aproximadamente unos 2/5 de longitud del ID desde el ángulo de Treitz. El área de absorción del ID se ve incrementada unas tres veces por la presencia de pliegues circulares conocidos como plicas o válvulas conniventes. Éstas son más marcadas en el yeyuno, haciéndose más pequeñas y escasas conforme se progresa hacia el íleon. Además, la mucosa presenta unas estructuras llamadas *villi* y *microvilli* que contribuyen a incrementar aún más la superficie absorptiva.

Además de continuar la absorción de los micronutrientes, es el lugar donde se producen varias *hormonas gastrointestinales* cuya liberación está estrechamente ligada al sistema nervioso autónomo. Estas hormonas se producen en respuesta a estímulos luminales y tienen tres funciones fundamentales: controlar la motilidad intestinal y secreción, regular la velocidad de la digestión y promover el crecimiento intestinal. Los cambios en la secreción de dichas hormonas contribuyen al proceso de malabsorción de los pacientes con SIC.

En los primeros 100-200 cm de yeyuno, se produce la máxima *absorción de hidratos de carbono, proteínas y vitaminas hidrosolubles* (17). En el epitelio intestinal existen transportadores específicos de aminoácidos, dipéptidos, monosacáridos y nucleótidos. Las grasas se absorben a lo largo de todo el ID. Los triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga (LCT) se combinan con las sales biliares formando micelas que permiten que sean absorbidos hacia el sistema linfático. Los triglicéridos con ácidos grasos de cadena media (MCT) se absorben directamente pasando al sistema porta.

La unión entre las células epiteliales yeyunales es muy laxa permitiendo el rápido flujo de fluidos y nutrientes. Por ello permite la *salida de agua y sodio* de tal forma que el contenido de la luz yeyunal es isoosmolar. El flujo de agua responde a un gradiente osmótico y es hasta nueve veces mayor que en el íleon y el de sodio hasta el doble (18, 19). Por ello si se ingiere agua o una solución con una concentración de sodio menor de 90 mEq/l se producirá un flujo neto de agua y sodio desde el plasma hacia la luz intestinal hasta que la concentración de sodio sea aproximadamente de 100 mEq/l.

Por otra parte, también se produce la *reabsorción de las secreciones gastrointestinales* que pueden llegar a ser de 0,5 litros de saliva, 2 litros de jugo gástrico y unos 1,5 litros de secreción biliopancreática (13).

- Íleon: Sus células epiteliales tienen uniones mucho más estrechas que las del yeyuno provocando una menor porosidad, lo que produce un menor flujo de agua y sodio hacia la luz que, combinado con una absorción activa de cloro y agua en relación directa con la secreción de aldosterona (20), provoca una *absorción neta de sodio y agua*.

Es en este punto donde se produce la *absorción de vitamina B₁₂* y de sales biliares. También es el lugar de producción de hormonas gastrointestinales como el *enteroglucagón* y el *péptido YY* con un importante papel en el control de la motilidad intestinal (21). Cuando el tránsito intestinal es rápido y los nutrientes alcanzan el íleon terminal sin ser absorbidos, éste libera hormonas gastrointestinales que enlentecen el tránsito constituyendo el denominado *freno ileal* (22).

- Válvula ileocecal (VIC): Marca el final del intestino delgado. Tiene dos importantes funciones: *controlar el paso de fluidos y nutrientes hacia el colon* y *dificultar el reflujo de contenido colónico* (incluida flora bacteriana), aunque, según algunos autores, el papel de la VIC sería mucho menos importante que el propio peristaltismo ileal (23).

- Colon: Tiene un papel fundamental en la *absorción de agua y electrolitos*. En situación fisiológica, el colon de un adulto recibe unos 1-2 litros de líquido al día desde el ID. No obstante, en situaciones excepcionales, es capaz de absorber hasta 6 litros diarios (24). El hemicolon derecho interviene fundamentalmente en procesos de absorción de sodio y agua, mientras que el colon izquierdo tiene funciones fundamentalmente propulsivas y de depósito.

En el colon proximal también se producen hormonas como *enteroglucagón*, *neurotensina* y *péptido YY* responsables del efecto de enlentecimiento del tránsito en respuesta a la ingesta de grasa (25, 26).

Además de la capacidad de reabsorción de líquidos y electrolitos, el colon es capaz de absorber los ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación por la flora bacteriana de los hidratos de carbono no absorbidos que llegan a la luz intestinal colónica. Éstos suponen una fuente energética adicional (27).

Consecuencias fisiopatológicas del SIC

Como ya se ha indicado, las consecuencias fisiopatológicas de la resección intestinal dependen de la localización de la resección, de la longitud del intestino remanente y de la integridad del mismo. Desde un punto de vista general, se verán alterados los procesos de digestión y absorción de los principios inmediatos, vitaminas, elementos traza, fluidos y electrolitos.

Las proteínas, son digeridas por las proteasas gástrica, pancreática e intestinal. La disminución en la secreción de proteasas y la disminución de la superficie de absorción hacen que se encuentre disminuida la absorción de proteínas. La absorción de lípidos está disminuida por la alteración en la solubilización micelar provocada por la malabsorción de sales biliares, cuando se produce una resección ileal (28). Las oligosacaridasas se encuentran mayoritariamente en el yeyuno proximal, por ello, la absorción de hidratos de carbono se afecta en las resecciones muy extensas o muy proximales. Lo mismo ocurre con la absorción de vitaminas hidrosolubles, que también se produce en el yeyuno proximal, con excepción de la vitamina B₁₂, que es absorbida en el íleon terminal. Más frecuente es el déficit de vitaminas liposolubles, ya que por ser partículas grasas tienen alterada su absorción por alteración en la formación de micelas. También pueden producirse déficits de zinc, selenio, cromo y, más raramente, cobre. Otro aspecto, a menudo olvidado en el síndrome de intestino corto, es la frecuente pérdida de la vía digestiva para la administración de medicación oral. La mayor parte de los fármacos, aunque no todos, son absorbidos en el yeyuno (29). No obstante, la absorción de fármacos puede estar disminuida además por cambios en el medio ácido gástrico, disminución en el tiempo de tránsito, etc. Pero es, sin duda, el equilibrio hidroelectrolítico el que marca la prioridad en el manejo del paciente, al menos en los momentos iniciales, fundamentalmente en un intestino remanente < 100 cm de yeyuno.

– A nivel gástrico, puede haber un vaciamiento acelerado en pacientes con resecciones extensas. Esto es debido a la disminución en la secreción ileal y fundamentalmente colónica de péptido YY, neurotensina y péptido glucagón-like (GLP-2) con efecto frenador (30). Además, estos pacientes tienen una *hipersecreción ácida* con hipergastrinemia de forma transitoria, pero que puede mantenerse hasta 6 meses (31). Esta hiperacidez gástrica puede

provocar deconjugación de los ácidos biliares en el duodeno y la disminución e inactivación de enzimas pancreáticas.

– La resección yeyunal es, en general, mejor tolerada que la ileal dado que el íleon y el colon asumen las funciones perdidas del yeyuno. La mayor parte de los nutrientes son absorbidos en los primeros 100-150 cm de yeyuno, por lo que resecciones de hasta el 50-60% son toleradas sin precisar soporte parenteral de forma permanente. Además, de los hasta 6 litros diarios de quimo que pueden pasar por la flexura duodeno-yeyunal de un adulto, sólo queda un volumen equivalente al ingerido cuando se ha recorrido un metro de luz intestinal (32). Por ello, cuando el yeyuno remanente es < 100 cm cobra máxima importancia la alteración del equilibrio hidroelectrolítico, de tal forma que se describen pacientes absorbentes *versus* secretores en función de que el yeyuno residual esté por encima o debajo de ese límite (33). Cuando la resección es extensa, es difícil mantener la hidratación con soporte oral exclusivo, ya que existe una gran tendencia a la *deshidratación hiponatémica*, fundamentalmente cuando el paciente es portador de una yeyunostomía terminal y no de una anastomosis yeyunocólica. Es frecuente el error de recomendar la ingesta libre de soluciones orales que son hipotónicas (con concentraciones de sodio < 90-100 mEq/l), ya que además el paciente frecuentemente muestra sed intensa. Como hemos dicho anteriormente esta medida incrementa la secreción de sodio y agua hacia la luz intestinal (34) . Los fluidos hipertónicos (zumos y bebidas azucaradas) también deben limitarse. Por todo ello debe recomendarse la administración de soluciones de rehidratación oral que se ajusten a la composición de las fórmulas de la OMS para el tratamiento del cólera (con concentración de sodio de al menos 90 mEq/l) (35) (Tabla 3). En nuestro país existe una única fórmula comercial que cumpla estos requisitos (Sueroral[®]), aunque sustituye el bicarbonato por citrato. (Tabla 3).

También se aconseja la suplementación de la comida con sal. La presencia de glucosa en la solución de rehidratación es importante cuando la absorción tiene lugar en yeyuno, pero no si la resección es yeyunal y la absorción se produce en íleon o colon, ya que a este nivel la absorción de sodio no depende de la presencia de glucosa (19). Las *pérdidas de potasio* generalmente son menores excepto cuando el yeyuno residual es < 50 cm o existe un hiperaldosteronismo asociado por hiponatremia. Este hiperaldosteronismo también

contribuye a incrementar la *hipomagnesemia* porque, además de ser el duodeno y yeyuno donde se produce su absorción, las pérdidas se ven incrementadas por la presencia de grasas malabsorbidas que quelan el magnesio. Su reposición oral es además conflictiva por su efecto catártico, por lo que con mucha frecuencia son necesarios suplementos parenterales. El hierro, como hemos visto, es absorbido en duodeno, por lo que, en ausencia de pérdidas aumentadas (sangrado), no son precisos suplementos. Se aconsejan suplementos de calcio, mientras que no están descritos déficits de fósforo en el intestino corto, por lo que raramente se necesitan suplementos de éste (31, 32). Sí se han observado déficits de vitaminas hidrosolubles como tiamina, biotina y ácido fólico.

Tabla 3: Composición recomendada de las soluciones de rehidratación oral (13, 35)

SOLUCIÓN DE REHIDRATACIÓN DE LA OMS		
Cloruro de sodio	3,5 g	Sodio: 90 mmol (mEq)
Bicarbonato sódico	2,5 g	Bicarbonato: 30 mmol (mEq)
Cloruro potásico	1,5 g	Potasio: 20 mmol (mEq)
Glucosa	20 g	110 mmol
Agua libre	1 litro	Osmolaridad: 330 mOsm/l
SOLUCIÓN REHIDRATACIÓN ALTERNATIVA (SUERORAL[®])		
Cloruro de sodio	3,5 g	Sodio: 90 mmol (mEq)
Cloruro potásico	1,5 g	Potasio: 20 mmol (mEq)
Citrato trisódico	2,9 g	Base: 10 mmol (mEq)
Glucosa	20 g	111 mmol
Agua libre	1 litro	Osmolaridad: 311 mOsm/l

- La resección ileal es más difícil de compensar debido a las funciones especializadas de este segmento intestinal. En adultos, una resección > 50-60 cm requiere suplementos de *vitamina B₁₂*. Cuando la resección se aproxima a los 100 cm, se produce una ruptura de la circulación enterohepática que el hígado no es capaz de compensar a pesar de incrementar su síntesis, provocando un *déficit de sales biliares* y con ello una *malabsorción grasa*. Los

ácidos grasos de cadena larga provocan un tránsito acelerado en el colon y agravan la diarrea por disminución de la absorción de sodio y agua. Además, las sales biliares no absorbidas tienen un efecto catártico en el colon, incrementando las pérdidas. Existe además un aumento en el riesgo de *litiasis biliar* por disminución en la solubilidad de la bilis.

Como ya se ha mencionado, hay una tendencia a la hipomagnesemia que disminuye la secreción de parathormona (PTH). Por el mismo mecanismo es frecuente la *hipocalcemia*. En condiciones normales, el calcio y el ácido oxálico, forman sales insolubles que no se absorben y se eliminan con las heces. Cuando existe malabsorción de grasas, éstas compiten con el oxálico uniéndose al calcio, de tal forma que el ácido oxálico es absorbido, pasa al torrente sanguíneo y es eliminado por la orina produciéndose una hiperoxaluria que frecuentemente es causa de *litiasis renal*.

- La válvula ileocecal juega un papel importante en impedir la colonización del intestino delgado por parte de la flora bacteriana endógena que habitualmente se encuentra en el colon. Cuando se ha producido la resección de la válvula, se produce una situación de sobredesarrollo bacteriano cuyas consecuencias analizaremos posteriormente. También es importante su papel en la regulación de la motilidad controlando el vaciamiento del contenido ileal en el colon.

- El colon es la parte del intestino que tiene un tránsito más lento, oscilando en los adultos entre las 24 y las 150 horas (36). Las uniones intercelulares son a este nivel las más estrechas de todo el intestino y su eficiencia para la absorción de agua y sales es mayor del 90%. Por ello, si se reseca el colon, la capacidad de mantener el *equilibrio hidroelectrolítico* está gravemente comprometida. Además, en el colon se produce la *fermentación de los hidratos de carbono* transformándose en ácidos grasos de cadena corta que por una parte proporcionan energía y por otra facilitan la absorción de agua y sales. También es importante su papel regulador en la motilidad digestiva. Ya hemos visto que la llegada al colon de nutrientes no absorbidos desencadena la liberación de péptido YY que disminuye el vaciamiento gástrico constituyendo lo que se llama *freno colónico*. Las bacterias colónicas son responsables de la síntesis de aproximadamente el 60% de las necesidades de vitamina K. Por ello, aunque es frecuente el déficit de vitaminas liposolubles por malabsorción grasa, el déficit de vitamina K es menos frecuente si el colon está íntegro.

Proceso de adaptación intestinal

La adaptación es el proceso mediante el cual el intestino intenta incrementar la absorción de fluidos y nutrientes hasta alcanzar los niveles previos a la resección (37, 38). Esta propiedad es la que proporciona la posibilidad de sobrevivir después de resecciones masivas. En el ser humano, este proceso comienza a las 24-48 horas de la resección e incluye cambios morfológicos (adaptación estructural) y funcionales (adaptación funcional), además de una hiperfagia (aumento de la ingesta) que intenta compensar la pérdida en la capacidad de absorción. Se han descrito tres fases clínicas que se desarrollan tras la resección intestinal (39) .

En la primera fase, en el postoperatorio inmediato, la prioridad es mantener el equilibrio hidroelectrolítico y alcanzar la estabilidad. Tiene lugar durante las primeras semanas.

En la segunda fase, además del intento de mejorar la absorción de fluidos y electrolitos, comienza el proceso mediante el cual se intenta alcanzar el equilibrio nutricional. *Este proceso puede durar entre 1 y 2 años.*

Por último, en el último estadio, se alcanza la situación de equilibrio, entrando en una fase de mantenimiento donde ya no tienen lugar procesos de adaptación.

Según este esquema, el proceso de adaptación se produce durante la segunda fase y es en ese momento donde tienen lugar los cambios destinados a intentar alcanzar la adaptación. Existen numerosos factores que determinan la posibilidad de conseguir la adaptación intestinal. Entre ellos la ausencia o no de colon, de válvula ileocecal, la longitud e integridad del intestino remanente, la edad del paciente, o la comorbilidad. Se ha hecho referencia a una longitud crítica para alcanzar la autonomía digestiva en el adulto de unos 100 cm de intestino delgado en ausencia de colon o de 60 cm con colon íntegro (14) (40). En niños, están descritas adaptaciones en pacientes con longitud intestinal de hasta 10 cm (41). Como ya se ha referido, se producen dos tipos de cambios: funcionales y estructurales. El íleon tiene capacidad para adaptarse tanto desde el punto de vista funcional como anatómico, pero el yeyuno sólo se adapta funcionalmente de forma parcial, no siendo capaz de asumir las funciones absorptivas especializadas del íleon (29, 42, 43), por lo que no se produce adaptación en los pacientes portadores de yeyunostomía. Además, una resección

de intestino proximal, provoca una mayor llegada de nutrientes al íleon, mientras que una resección ileal no repercute en el volumen de nutrientes recibido por el yeyuno. También se produce una disminución en la liberación de hormonas por parte del íleon resecado (36) .

La *adaptación estructural* incluye procesos de hipertrofia e hiperplasia (hiperplasia sin hipertrofia según otros autores) (39), es decir, incremento en el diámetro y longitud del intestino, alargamiento del villi, aumento en la profundidad de las criptas e incremento en la tasa de proliferación enterocitaria incrementándose el número de enterocitos por unidad de superficie. Todo ello produce un incremento en la superficie de absorción.

La *adaptación funcional* entraña por una parte modificaciones en la permeabilidad de la membrana del borde en cepillo con aumento en la capacidad de absorción del enterocito y por otra un incremento en el recambio enterocitario. Además, se produce un enlentecimiento en la velocidad de tránsito para incrementar el tiempo de contacto de la superficie con los nutrientes. Estos cambios tienen como consecuencia un aumento en la tasa de absorción por cm^2 de mucosa.

Los cambios se ven facilitados por una serie de procesos fisiológicos encaminados a conseguir la adaptación.

- En primer lugar es importante el inicio precoz de la alimentación oral/enteral ya que el proceso de adaptación depende en gran manera de la presencia de nutrientes en la luz intestinal. Tras la resección, existe un periodo de manejo con soporte parenteral exclusivo de duración variable, pero con frecuencia mayor de unos 10 días para permitir la adecuada consolidación de las anastomosis intestinales (32). El mecanismo mediante el cual los nutrientes inducen la adaptación puede dividirse en tres vías: la acción directa del nutriente, la estimulación de la secreción de hormonas gastrointestinales y la estimulación de la producción de secreciones pancreático-biliares con efecto trófico.

Por una parte existe un *efecto trófico directo* no completamente conocido. Se ha especulado con la posibilidad de que el nutriente fuese utilizado directamente por el enterocito del intestino proximal, pero parece más probable que esté en relación con la secreción de factores tróficos secretados localmente y con acción paracrina.

El segundo mecanismo mediante el cual la nutrición enteral estimula la adaptación intestinal es la *estimulación de hormonas tróficas gastrointestinales* (gastrina,

colecistoquinina, neurotensina, etc.). Este efecto se ha visto en ausencia de contacto directo de nutrientes en la luz intestinal.

Por último, la alimentación enteral favorece la adaptación estimulando la secreción gastrointestinal. Se ha demostrado en estudios experimentales que la secreción pancreático-biliar induce la hiperplasia vellositaria (44).

Es frecuente, como ya se ha indicado, que se produzca una *hiperfagia* para compensar la menor absorción.

- A las 24-48 horas de la resección comienza el proceso adaptativo. Dentro de los mecanismos de adaptación se producen cambios estructurales que van encaminados a aumentar la superficie absorbente. En condiciones normales, el epitelio intestinal está sometido a un continuo proceso de renovación gracias a la proliferación celular que se produce en las criptas, su posterior migración hacia la parte distal de la vellosidad produciéndose la maduración funcional del enterocito y la muerte celular que ocurre al llegar al extremo apical. También se produce un rápido crecimiento de las células secretoras, fundamentalmente células caliciformes y células de Paneth (45). Tras la resección intestinal existe una fase temprana (16-48 horas post-cirugía) donde se produce una rápida proliferación celular en las criptas de tal forma que las células proliferantes pasan del 15% habitual al 30%. Este incremento comienza a las 12 horas de la resección y se mantiene durante 1-4 semanas. Las células proliferantes se diferencian en una de las cuatro estirpes celulares: enterocito, células caliciformes, células enteroendocrinas y células de Paneth. Las tres primeras migran a lo largo de la vellosidad y su proliferación conduce a un alargamiento de la misma (46). Las células de Paneth migran a las bases de la cripta. Se ha observado también un incremento en la apoptosis celular de las criptas que supuestamente va dirigida a eliminar las células madre dañadas y supone un mecanismo regulador antitumoral (47). Los factores que inducen esta proliferación no son bien conocidos. Entre ellos parecen encontrarse poliaminas intracelulares (48). Otros factores implicados en el proceso serían el *factor de crecimiento epidérmico* (EGF), el GLP-2, la hormona de crecimiento y otros factores humorales, que se expondrán posteriormente con más detalle, ya que pueden tener un potencial papel terapéutico.

- Los cambios funcionales implican modificaciones en la permeabilidad del borde en cepillo y aumento de la estimulación en la absorción mediada por transportador activo, de tal forma que se incrementa la tasa de absorción por enterocito (49). También se produce un enlentecimiento del tránsito probablemente de forma secundaria al incremento en los niveles de péptido YY y GLP-2 (21), (50) y un incremento en la absorción yeyunal de macronutrientes, agua, sodio y calcio. Otros factores que contribuyen a conseguir la adaptación son el incremento del flujo sanguíneo y de las secreciones biliopancreáticas.

Factores de adaptación intestinal

Los factores que influyen en la adaptación intestinal, como hemos visto, son múltiples y complejos (Tabla 4). A continuación pasamos a describir el papel de algunos de ellos en el proceso adaptativo.

- Nutrientes lumbinales: Como ya se ha dicho, tras la enterectomía, los pacientes precisan del apoyo nutricional parenteral total un mínimo de 7-10 días, tiempo durante el cual la prioridad es la supervivencia y alcanzar el equilibrio hidroelectrolítico. También se ha mencionado la importancia de iniciar la alimentación enteral tan pronto como sea posible, incrementándose los aportes de forma progresiva, según la tolerancia, hasta alcanzar una dieta lo más normalizada posible, aunque habitualmente se precisan ciertas modificaciones.

Está demostrado que la actividad de la mayoría de los transportadores de macronutrientes (monosacáridos, aminoácidos y péptidos) está regulado por los niveles de dichos sustratos en la dieta. No obstante, la demostración de la capacidad estimulante de los nutrientes está basada fundamentalmente en las alteraciones funcionales y estructurales que se producen durante el ayuno. Durante el ayuno se produce una atrofia vellositaria y muscular intensa. Además se altera la función barrera con incremento en la permeabilidad epitelial. Existe, no obstante, el factor de confusión de la malnutrición como posible causa de las alteraciones descritas. Para evitarlo, se han estudiado los cambios que se producen cuando se administra una nutrición parenteral total, encontrándose en animales una reducción del 60% del peso de la mucosa a las 72 horas del ayuno (51) a pesar de mantener el peso corporal. La actividad de las oligosacaridasas disminuye entre un 70 y un 85% tras 21 días de nutrición parenteral total (52). Todos estos cambios son rápidamente reversibles

al reiniciar la alimentación oral. Aunque todos los macronutrientes tienen capacidad trófica, son las grasas, y en concreto, los ácidos grasos libres, los que poseen ese efecto con mayor intensidad (Tabla 5).

Tabla 4: Factores de adaptación intestinal

<ul style="list-style-type: none"> Nutrientes luminales: Principios inmediatos <ul style="list-style-type: none"> Glutamina Fibra Hormona de crecimiento Otros factores de crecimiento: Péptido glucagón-like 2 (GLP-2) <ul style="list-style-type: none"> Factor epidérmico de crecimiento (EGF) Factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) Péptido glucagón-like 2 (GLP-2) y teduglutide Factor de crecimiento epidérmico (EGF) Factor transformador de crecimiento α (TGF α) Factor de crecimiento queratinocítico (KGF) Factor de crecimiento hepatocitario (HGF) Otros factores: TGF β, FGF, PDGF, TFF, Otros factores humorales: Enteroglucagón <ul style="list-style-type: none"> Péptido YY Neurotensina Gastrina Secretina Colecistokinina Poliaminas Prostaglandinas Leptina

Las *proteínas* son digeridas por las proteasas pancreáticas, gástricas e intestinales y absorbidas como aminoácidos, di y tripéptidos. Parece razonable pensar que si las proteínas son administradas en una forma predigerida serían más fácilmente absorbidas. No obstante, la absorción de las proteínas está mínimamente afectada por la pérdida de superficie absorptiva en los pacientes afectados de un SIC (29). Se ha demostrado que la absorción de aminoácidos es más eficiente cuando se administran como péptidos que cuando se dan como aminoácidos libres (53, 54). Así mismo, parece que los hidrolizados de alfa-lactoalbúmina se absorben mejor que los de caseína (55, 56). Estos mismos autores parecen demostrar una asociación entre el uso de fórmulas elementales y un acortamiento en la necesidad de nutrición parenteral. No obstante, dichos datos se basan en el análisis retrospectivo de series.

Otros estudios han mostrado un modesto aumento en la absorción de nitrógeno cuando se usan fórmulas elementales, pero sin aumento en la absorción de energía, electrolitos ni otros macronutrientes (57). En resumen, no existen ensayos aleatorizados que permitan afirmar cuál es la fórmula proteica ideal.

Tabla 5: Efecto trófico de los diferentes macronutrientes

GRASAS		>	PROTEÍNAS	>	HIDRATOS DE CARBONO	
+	AGL		PROTEÍNA ÍNTEGRA		DISACÁRIDOS	+
	LCT		PROTEÍNA HIDROLIZADA		MONOSACÁRIDOS	
	MCT		AMINÁCIDOS			
-						-

Los *lípidos* pueden tener disminuida la absorción por una menor solubilización al estar disminuída la formación de micelas secundariamente a la malabsorción de sales biliares cuando hay resección ileal. Independientemente de que se use una dieta rica o pobre en lípidos, el porcentaje de absorción de grasa se mantiene estable. Frecuentemente se han utilizado dietas con LCT y MCT. Los MCT alcanzan el torrente sanguíneo vía porta

directamente sin precisar solubilización. No obstante y a pesar de lo extendido de su uso, se ha demostrado el beneficio de la suplementación de la dieta con MCT en pacientes con colon en continuidad, pero no así en portadores de yeyuno o ileostomía (58), ya que su uso provocó una disminución en la absorción de proteínas e hidratos de carbono. Además poseen menos densidad calórica frente a los LCT (8,3 vs 9 Kcal/g). Por otra parte, los LCT tienen mayor efecto trófico y enlentecen el tránsito presumiblemente a través de la estimulación del péptido YY.

Los *hidratos de carbono* se digieren y absorben mayoritariamente en el intestino delgado proximal. Los pacientes con resección yeyunal se benefician de la restricción de lactosa en la dieta, medida que no sería necesaria cuando la resección es distal. Se ha demostrado que una dieta rica en hidratos de carbono en pacientes con colon conservado produce una disminución en las pérdidas fecales y presentan mayor absorción energética total. Por el contrario, en los pacientes sin colon, esta dieta provoca un incremento en las pérdidas (59). El almidón de arroz es mejor tolerado por su mejor absorción.

La *glutamina* junto con la glucosa es el combustible preferido de los enterocitos del intestino delgado. Estudios realizados en roedores sugieren que el suplemento enteral o parenteral con glutamina puede acelerar y aumentar las probabilidades de adaptación (60, 61). Por ello se pensó que en humanos podría tener un efecto similar y pareció confirmarse inicialmente en un estudio de una serie de 10 casos, en el que un suplemento con glutamina y hormona de crecimiento junto con una dieta rica en carbohidratos complejos parecía disminuir las pérdidas fecales e incrementar la absorción de energía, proteínas, carbohidratos, sodio y agua (62). Posteriormente, dos ensayos doble ciego, controlados y aleatorizados no confirmaron este efecto (63, 64) y en cambio sí parece asociarse con un incremento en el fluido extracelular y edemas periféricos (63, 65, 66). Por ello, en el momento actual, no se aconseja el tratamiento con hormona de crecimiento y/o glutamina durante el proceso de adaptación, aunque la glutamina podría tener un papel en el mantenimiento de la estructura y la función intestinal una vez que se ha alcanzado la adaptación (67).

La *fibra soluble* y los almidones enlentecen el vaciamiento gástrico. Llegan sin digerir hasta el colon donde son fermentados por las bacterias produciendo hidrógeno, metano y ácidos grasos de cadena corta. Estos últimos son el mejor sustrato para los colonocitos. De

esta manera el colon se convierte en un órgano “digestivo” en los pacientes afectados de un SIC, ya que en estos casos, cuando el colon está en continuidad, este órgano realiza un rescate de los hidratos de carbono no absorbidos suministrando un aporte calórico extra. Además parece que la presencia de ácidos grasos de cadena corta estimula la absorción de sodio y agua por parte del colon. Este efecto no siempre es evidente en la práctica clínica. Por el contrario, en ocasiones, el uso de fibra y almidones, puede producir distensión abdominal debido a la fermentación de estas sustancias por parte de la flora intestinal. En los pacientes sin colon o con un colon corto y sin válvula ileocecal, la fibra debe ser restringida o no utilizada, ya que pierde los efectos beneficiosos. La fibra no soluble produce un aumento en el volumen fecal y disminuye el tiempo de tránsito por lo que su uso se vería limitado.

En cuanto a *la vía de administración*, la alimentación oral presenta ventajas, especialmente en neonatos. Permite mantener la succión y deglución. Además es más fisiológica, estimula la motilidad de la vesícula biliar, de las secreciones gastrointestinales y del EGF salivar y es posible que contribuya a disminuir la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral (7). La nutrición enteral a débito continuo (NEDC) mediante sonda nasogástrica o gastrostomía permite la infusión de forma gradual de una dieta líquida. Habitualmente es la forma de inicio de la alimentación, con soluciones con osmolaridad por debajo de 310 mOsm. Mejora la absorción, ya que permite la saturación de los transportadores intestinales las 24 horas. Si es posible, debe permitirse la ingesta oral de pequeñas cantidades de alimento por las razones descritas previamente. No se aconseja la administración de bolos por la sonda por ser mal tolerados. Dada la disminución en la capacidad de absorción, debe proporcionarse, si es tolerado, hasta un 50% más de las necesidades.

Aunque, basándose en su efecto trófico, las fórmulas poliméricas serían las de uso prioritario, la elección de la *composición de la alimentación* depende de muchos factores: la edad del paciente, la capacidad de digestión y absorción del intestino remanente, etc. (Tabla 6).

En los neonatos y lactantes pequeños, si es razonablemente tolerada, se prefiere el uso de leche materna, ya que además de los factores psicológicos beneficiosos para el niño y la madre, se añade que la leche contiene factores no nutritivos como el EGF y las

prostaglandinas. No obstante, no siempre es posible dado su contenido en lactosa y proteínas y grasas de alta complejidad.

El uso de fórmulas semielementales con proteína hidrolizada y MCT está muy extendido y es, en general, bien tolerado, aunque algunos estudios no demuestran ventajas respecto a la fórmula de inicio (68). Con el uso de fórmulas semielementales se evitaría además el desarrollo de alergia a proteína de leche de vaca no Ig E mediada, más frecuente en estos pacientes por tener alterada la permeabilidad intestinal. Como hemos visto, otros autores propugnan el uso de fórmulas elementales. Con ello se concluye que no hay consenso acerca de cuál es la mejor fórmula para realimentar a estos pacientes (Tabla 6).

Tabla 6. Dieta sugerida para niños mayores y adultos con SIC (31)

	COLON PRESENTE	COLON AUSENTE
CARBOHIDRATOS	50-60% ingesta Carbohidratos complejos	40-50% ingesta Carbohidratos complejos
GRASAS	MCT/LCT	LCT
PROTEÍNAS	20-30% ingesta Alto valor biológico (intacta)	20-30% ingesta Alto valor biológico (intacta)

- Hormona de crecimiento: La hormona de crecimiento (GH) es una proteína con efecto trófico mediante la estimulación de la división celular, de la síntesis proteica, la gluconeogénesis y la lipólisis. Este efecto se produce directamente por acción de la proteína sobre sus receptores y, en mayor medida, por medio de la estimulación de la liberación del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I). Existen receptores para la hormona de crecimiento a múltiples niveles del tubo digestivo: estómago, intestino delgado y grueso. Numerosos estudios muestran un incremento en la tasa de adaptación en estudios experimentales en animales (69, 70). Los resultados en humanos son más controvertidos. Por una parte existen datos en niños que muestran un incremento pondero-estatural que permite la retirada de la nutrición parenteral (71). También hay ensayos en adultos que

apoyan los beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento provocando fundamentalmente un incremento de la absorción de energía, carbohidratos, nitrógeno y lípidos (72). Por otra parte, existen numerosos estudios que muestran un escaso beneficio con la administración de GH. Uno de ellos, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo mostró que no había cambios en la absorción intestinal tras la administración de la hormona (65). Otro más reciente realizado en niños, mostró los mismos resultados (73). Además algunos de los estudios que demuestran un cierto beneficio con su administración, también muestran que este efecto fue transitorio y en probable relación con retención hídrica (74, 75). Una reciente revisión Cochrane concluye que, por el momento y debido a su efecto transitorio, no se puede recomendar su uso de forma sistemática, a pesar de reconocer un posible efecto en ganancia de peso y absorción de energía (76). Por ello, resulta difícil precisar el valor del tratamiento con hormona de crecimiento en los pacientes afectados de un síndrome de intestino corto, ya que además produce numerosos e importantes efectos secundarios.

- Otros factores peptídicos de crecimiento: además de la GH, existen otros factores peptídicos que se tendrían un teórico uso como promotores de la adaptación intestinal. En la tabla 7 se detallan los más importantes.

El *factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I)* es un péptido de estructura similar a la insulina que se sintetiza fundamentalmente en el hígado, aunque también existe síntesis a otros niveles incluidas las células mesenquimales intestinales. Se libera como respuesta al estímulo de la GH. Existen varios estudios en animales y algunos (escasos) en humanos que apoyan el efecto beneficioso de este péptido, aunque se ha mostrado menos útil que otras terapias (77).

El *péptido glucagón-like 1 (GLP-1)* es un factor liberado por las células L del íleon en respuesta a la presencia de hidratos de carbono en la luz intestinal ileal. Es un potente inhibidor del vaciamiento gástrico (78). Cuando se realiza una resección ileal se produce un acortamiento del complejo motor migratorio y una disregulación de la motilidad intestinal (79). El *exenatide* es un agonista del receptor del GLP-1. Se utiliza para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Produce la estimulación de la liberación de insulina por parte del páncreas y enlentece el vaciamiento gástrico mejorando el perfil glucémico (80). Es más potente que el

GLP-1 porque es resistente a la enzima que degrada a éste (dipeptidil-peptidasa IV). Solo existe publicada una serie pequeña de 5 adultos en los que se utilizó exenatide (81), observándose una disminución llamativa en el número de deposiciones y una mejoría de algunos parámetros nutricionales, como la albúmina sérica, permitiendo la retirada de la nutrición parenteral.

Tabla 7. Factores de crecimiento que regulan la adaptación intestinal (32)

FACTORES DE CRECIMIENTO
FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO TIPO I (IGF-I)
PÉPTIDO GLUCAGÓN-LIKE 1 (GLP-1) Y EXENATIDE
PÉPTIDO GLUCAGÓN-LIKE 2 (GLP-2) Y TEDUGLUTIDE
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF)
FACTOR TRANSFORMADOR DE CRECIMIENTO α (TGF α)
FACTOR DE CRECIMIENTO QUERATINOCÍTICO (KGF)
FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCITARIO (HGF)
OTROS FACTORES: TGF β , FGF, PDGF, TFF,

El *péptido glucagón-like 2 (GLP-2)* es un factor trófico liberado por las células L del íleon y colon como respuesta a la ingesta. Existen varios estudios en animales que muestran beneficios como un efecto preventivo de la atrofia vellositaria inducida por el uso de nutrición parenteral exclusiva (82) y de la ruptura de la barrera intestinal tras la resección, aumento en la longitud vellositaria (83-85), etc. También se ha demostrado que reduce la secreción ácida (86), enlentece el vaciado gástrico (87) y aumenta el flujo mesentérico (88). Basándose en estos resultados, se han puesto en marcha varios estudios en humanos. En alguno de ellos se ha objetivado una discreta mejoría de la absorción de energía e incremento de peso (89). No obstante, el uso de GLP-2 se encuentra con una importante limitación que consiste en que la vida media de este péptido es aproximadamente 7 minutos lo que dificulta su uso. En esta línea van los estudios con un análogo sintético del GLP-2 resistente a la dipeptidil-peptidasa IV, el *teduglutide*. Algunos estudios en fase II y III (90-92), parecen mostrar una

mejoría en los parámetros de absorción en un grupo de 17 adultos con SIC, aunque aún está pendiente de evaluar la dosis, efectos a largo plazo, etc. Además parece que los efectos desaparecen al suspender el tratamiento. También se ha observado una mejoría en la masa ósea y de la mineralización ósea en algún estudio (93), pero este efecto no se ha podido comprobar en otros (94, 95). Asimismo, se ha postulado un posible efecto antiinflamatorio (96). Antes de considerarlo como tratamiento de primera línea debemos esperar la confirmación de los resultados de un estudio multicéntrico en fase III (STEPS- Study of Teduglutide in PN-dependent Short-bowel syndrome) (97). En este estudio multicéntrico se incluyeron 86 pacientes con SIC a los que se les administró 0.05 mg/kg/día de Teduglutide subcutáneo o placebo durante 28 semanas. Los resultados parecen ser prometedores, con una reducción significativa en el volumen de NP (20-100% de aportes) en 27 de 43 pacientes del grupo tratado, frente a 13 de 43 del grupo placebo. No obstante, esta reducción se produce fundamentalmente a costa de disminuir las necesidades de líquido. No se han observado efectos secundarios significativos, aunque teniendo en cuenta el efecto trófico intestinal, no puede descartarse un incremento en el riesgo de favorecer el desarrollo de tumores, de tal forma que se aconseja realizar controles colonoscópicos periódicos cuando se mantenga el tratamiento por periodos prolongados. Actualmente está en marcha un nuevo ensayo, prolongación de este estudio, el STEPS-2, en el que se administrará este fármaco durante 28 semanas más. Los resultados preliminares parecen confirmar los hallazgos previos con una reducción en los aportes parenterales mayor del 20% en el 68% de los pacientes frente al 37% del grupo placebo (98). Por otra parte, no se han valorado los efectos de la suspensión del Teduglutide, aunque en algunos pacientes se ha observado una rápida reversión de sus efectos.

El *factor de crecimiento epidérmico (EGF)* es un factor implicado en el crecimiento celular a muy diferentes niveles. Es secretado en saliva, secreciones pancreáticas, duodeno, células de Paneth y glándulas de Brunner. Existen algunos ensayos en animales en los que se observa un efecto trófico en la mucosa (99, 100). En humanos existen pocos estudios. En uno de ellos, realizado en pacientes pediátricos, se observa algún beneficio que desaparece al interrumpir el tratamiento (101).

El *factor transformador de crecimiento α (TGF)* es de estructura muy parecida al EGF y se une a sus mismos receptores. Se produce en los enterocitos. No parece constituir un factor esencial en la adaptación, aunque parece promoverla (102).

El *factor de crecimiento queratinocítico (KGF)* es un péptido producido en la piel, pulmones, corazón, páncreas, tracto gastrointestinal. No hay estudios en humanos, aunque en animales parece mostrar un efecto trófico sobre la mucosa (103).

El *factor de crecimiento hepatocitario (HGF)* parece mejorar la absorción de hidratos de carbono mediante la estimulación de un transportador epitelial de glucosa (104). Tampoco en este caso hay estudios en humanos.

Otros factores como *factor transformador de crecimiento β (TGF β)*, *factor de crecimiento fibroblástico (FGF)*, *factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)*, *péptidos trefoil (TFF)*, también están en fase de experimentación animal pendientes de probar su utilidad en humanos (105).

- Otros factores humorales: además de los péptidos de crecimiento anteriormente mencionados, existe una serie de factores hormonales implicados en la regulación de la adaptación intestinal y que son objeto de intensa investigación. En la tabla 8 se enumeran algunos de ellos.

El *enteroglucagón* se produce a nivel del intestino delgado distal. Se le atribuye una acción trófica basándose en la hiperplasia de la mucosa intestinal que se encuentra en los pacientes que padecen tumores productores de enteroglucagón que regresa al resecar el tumor (106). En contra de este efecto está el hecho de que el uso de anticuerpos bloqueantes de enteroglucagón no impide la adaptación e incluso ha demostrado cierto efecto antiproliferativo *in vitro* (107) y que la aplicación directa en animales no ha provocado hiperplasia intestinal (108).

El *péptido YY* también se produce, al igual que el GLP-2, en las células L del intestino delgado distal. Sus niveles están elevados en los pacientes afectados de un síndrome de intestino corto. Por su capacidad para enlentecer el tránsito intestinal, su uso puede tener alguna utilidad al aumentar el tiempo de contacto con los nutrientes.

La *gastrina*, que presenta niveles elevados tras la resección intestinal, parece tener efecto trófico, pero solamente sobre el estómago y el intestino muy proximal (109).

La *neurotensina* está implicada fundamentalmente en la regulación del tránsito intestinal, pero también estimula la secreción biliopancreática, al igual que la *secretina* y la *colecistokinina* (CCK). Con ello, de forma indirecta, tienen efecto trófico sobre la mucosa intestinal (110) .

Tabla 8: Factores humorales con efecto potencial en la adaptación intestinal

FACTORES HUMORALES
ENTEROGLUCAGÓN
PÉPTIDO YY
GASTRINA
NEUROTENSINA
LEPTINA
SECRETINA
COLECISTOKININA
PROTAGLANDINAS
POLIAMINAS

La *leptina*, una hormona producida por los adipocitos, juega un importante papel en la regulación de la grasa corporal y la saciedad. Parece incrementar la absorción de hidratos de carbono (111).

Las *prostaglandinas* (PGs) intervienen en la regulación de la proliferación epitelial. En concreto, la prostaglandina E₂ aumenta la masa y longitud intestinal en ratas, aunque este efecto trófico es mucho más acusado a nivel del antro gástrico (112). El uso de inhibidores de PGs ha demostrado inhibir la adaptación ileal, pero no la del intestino proximal (113).

Las *poliaminas* parecen ser esenciales en el proceso normal de crecimiento y diferenciación celular. Se ha demostrado que disminuyen la adaptación bloqueando su síntesis (114) y se ha objetivado hiperplasia intestinal inhibiendo su degradación (115). También parecen inducir la síntesis de la sacarasa-isomaltasa y el transporte sodio/glucosa.

Tratamiento farmacológico

Además de los factores intraluminales que promueven la adaptación intestinal son precisas, de forma más o menos prolongada, medidas de sostén que incluyen fármacos. Esto es necesario sobre todo en los casos de yeyunostomías altas donde el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas es mayor.

- Equilibrio hidroelectrolítico: Como ya se ha comentado, los pacientes con ostomías altas tienen incrementada la pérdida agua y electrolitos. En concreto, la *hiponatremia* es una complicación frecuente que precisará la administración de suplementos orales que, como se ha dicho previamente, deben administrarse en forma de soluciones de rehidratación no hiposódicas (con concentraciones de sodio de al menos 90 mEq/l) restringiendo el agua libre. También debe restringirse la ingesta de líquidos hiperosmolares (zumos, líquidos azucarados o edulcorados, etc.).

La *hipopotasemia* no suele constituir un grave problema excepto en las ostomías muy proximales. Habitualmente se controla con la corrección de la hiponatremia, aunque a veces precisa suplementos de potasio.

La *hipomagnesemia* es frecuente y suele acompañar a la hiponatremia y al hiperaldosteronismo secundario que ésta produce. Se controla con la corrección de la hiponatremia. El magnesio también se quela con las grasas malabsorbidas en la luz intestinal. El suplemento oral con sales de magnesio no ha sido muy eficaz porque, por una parte la absorción es muy pobre y por otra suele incrementar las pérdidas de agua (33). La hipomagnesemia mantenida provoca hipoparatiroidismo.

También aparece *hipocalcemia* que suele precisar suplementos de calcio combinado con vitamina D.

- Suplementos vitamínicos y oligoelementos: en las resecciones ileales (fundamentalmente si es mayor de 50-60 cm) frecuentemente se necesitan suplementos de *vitamina B₁₂* y, en general, debido a la malabsorción por el SIC y la colestasis que frecuentemente le acompaña, de *vitaminas liposolubles*, salvo si recibe nutrición parenteral porque ésta va suplementada con los aportes necesarios. Es excepcional el déficit de vitamina K en los pacientes con SIC y colon conservado, ya que las bacterias intestinales la sintetizan (116). Tampoco es muy habitual el déficit de hierro, salvo que exista sangrado mantenido. Si es

preciso controlar los niveles de zinc, ya que a veces es preciso suplementar. También es preciso el aporte de elementos traza que habitualmente se incorporan en la nutrición parenteral.

- Drogas antisecretoras: los fármacos inhibidores de la secreción ácida como los antagonistas H_2 , inhibidores de la bomba de protones (IBPs) o los análogos de la somatostatina, son de utilidad en el SIC. Todos ellos han demostrado disminuir las pérdidas por las ostomías, fundamentalmente altas (yeyunostomías), y disminuyen el riesgo de complicaciones pépticas derivadas de la hiperclorhidria que acompaña al SIC, en especial durante los primeros 6 meses.

Se utilizan la cimetidina y más frecuentemente la *ranitidina* como anti- H_2 y el *omeprazol* como IBP. El omeprazol se absorbe en duodeno e intestino muy proximal, por lo que sólo sería necesario administrarlo por vía intravenosa cuando el intestino remanente sea menor de 50 cm en el adulto. Ninguna de estas sustancias modifica la absorción de nutrientes (117).

La *somatostatina* tiene una vida media muy corta, unos 3 minutos, por lo sería preciso administrarla en infusión continua. El *octreótido*, un análogo de la somatostatina, pero de mayor vida media (unos 90 minutos), ha demostrado en adultos reducir las pérdidas por yeyuno-ileostomía, fundamentalmente en los "secretores". Reduce la secreción salivar, gástrica y biliopancreática. También parece retrasar el vaciamiento gástrico y enlentecer el tránsito intestinal. No parece afectar a la absorción de iones ni hidratos de carbono, aunque podría disminuir la de lípidos (118). No obstante, el efecto parece ser transitorio y su uso no parece asociarse a una disminución de la necesidad de nutrición parenteral. Además parece aumentar el riesgo de desarrollar litiasis biliar, y, en estudios en animales, parece inhibir la adaptación intestinal (29) por disminución de la síntesis proteica esplácnica. Por ello, en este momento, su uso se debe reservar a los pacientes con grandes pérdidas por ostomía y en los que el manejo hidroelectrolítico sea especialmente complejo. Debe además evitarse su uso en el periodo inmediato tras la resección. Está pendiente de evaluación el efecto de octreótido de acción prolongada.

- Antidiarreicos: reducen la motilidad intestinal y la secreción. Los más utilizados son la loperamida, el difenoxilato, la codeína y la tintura de opio.

La codeína y la tintura de opio tienen un uso muy limitado por su efecto sedante, el desarrollo de adicción a largo plazo y su precio. La *loperamida* y el *difenoxilato* parecen ser efectivos y tienen un efecto sinérgico si se usan de forma simultánea. En la práctica clínica se utiliza más la loperamida por la menor tasa de efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central. Hay que recordar que en condiciones normales, la loperamida sigue el circuito enterohepático que está interrumpido en los pacientes con SIC, por lo que habitualmente son necesarias dosis mayores de este fármaco (hasta 16 mg, 4 veces al día en adultos) (119). Es más efectivo antes de las comidas y por la noche.

La *clonidina* puede ser útil, ya que parece disminuir la motilidad y la secreción intestinal, disminuyendo las pérdidas de agua y sodio en las yeyunostomías (29).

- Otros fármacos: las secreciones biliopancreáticas parecen jugar un importante papel en el proceso de adaptación intestinal y su función está disminuida con el uso de la nutrición parenteral. No obstante, *no hay evidencias que apoyen beneficio en el uso de suplementos de enzimas pancreáticas* en el SIC (119).

También se ha objetivado una disminución de la reserva de sales biliares, ya que el incremento de su síntesis no es suficiente para compensar sus pérdidas, muy aumentadas cuando se ha producido una resección ileal. Se ha intentado administrar suplementos de sales biliares, pero este tratamiento provocó el aumento en las pérdidas fecales. Está pendiente de evaluarse la efectividad de la *colilsarcosina*, ácido biliar conjugado resistente a la deconjugación bacteriana colónica, aunque algunos estudios le atribuyen un aumento en la absorción grasa (120, 121).

Otro fármaco potencialmente útil es la *colestiramina*, un quelante de ácidos biliares. Los ácidos biliares, cuando se ha resecado el íleon, tienen un efecto catártico en el colon cuando se conserva éste y está en continuidad, lo que provoca una mayor pérdida de fluidos. En estos casos el uso de colestiramina puede ser beneficioso. No obstante, no debe usarse en pacientes con una resección ileal > 100 cm porque puede incrementar la esteatorrea por alterar la solubilización micelar de las grasas de la dieta.

Otros tratamientos como corticosteroides o desmopresina han resultado útiles en algún caso aislado, pero no son de uso sistemático.

Complicaciones del síndrome de intestino corto

- Sobredesarrollo bacteriano: en el individuo sano, el tracto digestivo es colonizado desde el nacimiento y se mantiene relativamente constante a lo largo de la vida, produciéndose una tolerancia a la presencia de estos antígenos bacterianos en la luz intestinal. Debido a la peristalsis y el efecto bactericida del jugo gástrico, el intestino proximal contiene un número limitado de bacterias. Se trata de lactobacilos, enterococos, estreptococos y otros aerobios o anaerobios facultativos. En yeyuno raramente superan las 10^3 unidades formadoras de colonias (UFC). Este número aumenta de forma progresiva hasta llegar a las 10^9 UFC en íleon terminal. En el colon se pueden encontrar hasta 10^{12} UFC y se trata fundamentalmente de gérmenes anaerobios (Bacteroides, Bifidobacterias, Lactobacilos y *Clostridium*). La flora bacteriana intestinal tiene numerosas funciones, entre ellas el rescate de hidratos de carbono no absorbidos que son transformados en ácidos grasos de cadena corta constituyendo una fuente energética adicional que en adultos puede llegar a las 1000 Kcal/día. Otras funciones serían la síntesis de vitaminas como el ácido fólico y la vitamina K.

Tradicionalmente, se define en términos cuantitativos, de tal forma que se habla de sobredesarrollo bacteriano cuando el número de colonias en intestino delgado es $>10^5$ UFC (122) ó $>10^3$ UFC según otros autores. La aparición de sobredesarrollo bacteriano es frecuente en pacientes afectados de SIC y puede afectar al proceso de adaptación. La combinación de segmentos intestinales dilatados con enlentecimiento del tránsito, la frecuente ausencia de válvula ileocecal, junto con medicaciones como antiácidos o inhibidores de la motilidad intestinal favorecen el desarrollo de este cuadro (119). El exceso de bacterias en el intestino delgado puede provocar cambios inflamatorios, disminuyendo la tolerancia a la nutrición enteral e incrementando la malabsorción con aumento de las pérdidas digestivas. Este empeoramiento funcional se produce por varios mecanismos que se detallan en la Tabla 9.

Un efecto perjudicial es la deconjugación de ácidos biliares con producción de ácido litocólico de acción tóxica directa sobre el enterocito y con disminución de la solubilización de la grasa. El daño directo de las toxinas bacterianas puede producir lesión vellositaria.

Tabla 9: Consecuencias del sobredesarrollo bacteriano

• Deconjugación ácidos biliares:	Producción ácidos biliares Malabsorción grasa
• Daño mucoso directo:	Pérdida de disacaridasas: malabsorción de hidratos de carbono Alteración de la permeabilidad: enteropatía pierdeproteínas
• Traslocación bacteriana:	Colonización del catéter
• Hepatopatía	
• ↓ vitamina B 12 y ↑ ác. fólico	
• Hiperamonemia	
• Neumatosis	
• Acidosis D-láctica	

Además se ha demostrado en varios estudios la relación entre el sobredesarrollo bacteriano y los episodios sistémicos de *sepsis por traslocación bacteriana* (123) y *colonización del catéter* en pacientes con nutrición parenteral. Asimismo, la flora entérica puede jugar un papel en la patogénesis de las alteraciones hepáticas que acompañan al fracaso intestinal.

El diagnóstico de este cuadro no es fácil. El método de elección es el *cultivo del contenido intestinal* recolectado en tubo estéril durante una endoscopia. No obstante, este método se ve limitado por el hecho de que más del 50% de las bacterias intestinales no son cultivables, la frecuente contaminación con flora oral y que la afectación puede ser segmentaria. Otro método diagnóstico es el *test del hidrógeno con glucosa o lactulosa* como sustrato, aunque también está limitado por el predominio de la flora no productora de hidrógeno, además de ser difícil de interpretar por el tránsito acelerado que no permite distinguir la producción de hidrógeno en delgado frente al colon. Una forma indirecta de diagnosticarlo es mediante la evidencia de sus complicaciones (acidosis D-láctica, niveles de

ácido fólico elevados, acidosis metabólica, etc.) y la respuesta al tratamiento. Se ha propuesto la calprotectina fecal como marcador de sobre desarrollo bacteriano, pero hay pocos estudios en pacientes con síndrome de intestino corto que demuestren su utilidad (123).

Es importante iniciar el tratamiento una vez diagnosticado. Obviamente el tratamiento de elección es de la enfermedad subyacente. La existencia de segmentos dilatados o estenóticos favorece el desarrollo de este cuadro. Estos casos pueden beneficiarse de un *tratamiento quirúrgico (enteroplastia)* para mejorar el tránsito en pacientes seleccionados. Cuando esto no es posible, se precisa tratamiento antibiótico. Existe un amplio arsenal de fármacos útiles para tratar este cuadro (Tabla 10), algunos de escaso uso en pediatría por sus potenciales efectos secundarios. Con frecuencia puede ser necesario mantener la *antibioterapia* a bajas dosis, rotando diferentes fármacos para evitar la aparición de resistencias. Su uso en el postrasplante, en cambio, es más controvertido (124, 125).

Otras medidas potencialmente útiles son limitar el uso de inhibidores de la secreción ácida gástrica y agentes inhibidores de la motilidad, restricción de carbohidratos de la dieta, lavados intestinales intermitentes con soluciones de polietilenglicol, uso de procinéticos, pre y probióticos, simbióticos (combinación de pre y probióticos), etc. Los *prebióticos* son nutrientes no digeribles, pero sí fermentables que estimulan el crecimiento preferente de flora comensal, fundamentalmente lactobacilos y bifidobacterias. Forman parte de lo que hemos llamado fibra soluble, aportando energía por medio de su fermentación en el colon. *No hay datos que apoyen su uso en el SIC.*

Los *probióticos* son bacterias acidolácticas no patógenas. Se ha postulado un posible efecto beneficioso de estos lactobacilos y bifidobacterias, debido a una teórica capacidad de modular la respuesta inflamatoria. Se han realizado estudios experimentales en animales que parecen demostrar este efecto antiinflamatorio (126-128). Otros estudios demuestran también su capacidad para interferir en la adhesión bacteriana, neutralizar toxinas y mejorar la barrera mucosa (129-131). No obstante, en una reciente revisión se concluye que no hay suficientes evidencias que avalen su uso (132). Se han comunicado tasas de infección por probióticos en menos del 0,5% de los casos y aunque están descritos cuadros de bacteriemia o endocarditis éstos son extremadamente raros.

Tabla 10: Antibioterapia utilizada en el tratamiento del sobredesarrollo bacteriano (122)

-
- Amoxicilina-ácido clavulánico
 - Ciprofloxacino *
 - Cloramfenicol *
 - Doxiciclina *
 - Metronidazol
 - Neomicina
 - Norfloxacino *
 - Paromomicina
 - Rifaximina
 - Tetraciclina *
 - Trimetropima-sulfametoxazol
-

* No utilizados en Pediatría.

- Acidosis D-láctica: la acidosis D-láctica es un cuadro con alteración neurológica que afecta generalmente a pacientes con un síndrome de intestino corto o con derivación yeyunoileal secundaria a cirugía bariátrica. Se describió en humanos por primera vez en 1979 (133), pero era ya un cuadro ampliamente descrito en animales. Consiste en una afectación del estado de conciencia con alteración del lenguaje, ataxia y comportamiento similar a los síntomas de embriaguez. Estos síntomas son intermitentes y pueden persistir durante horas o días. Se producen generalmente después de la ingesta de grandes cantidades de hidratos de carbono, especialmente azúcares simples.

Los azúcares son transformados en piruvato y mediante la acción de la L y D-lactato deshidrogenasa (L y D-LDH) dan lugar al ácido L y D-láctico respectivamente. Los seres humanos no poseen D-LDH por lo que la producción de ácido D-láctico está muy limitada. Únicamente se sintetiza por la vía de la metilglioxalasa, pero esta vía genera una cantidad de

ácido D-láctico tan pequeña que no eleva los niveles sanguíneos hasta hacerlos detectables. Las bacterias, en cambio, poseen L y/o D-LDH en cantidades variables según la especie. En condiciones normales, el ácido D-láctico generado no eleva las cifras sanguíneas de manera significativa, ya que, además, aunque el ser humano no es capaz de producirlo, sí tiene una gran capacidad para metabolizarlo. Cuando se produce una ingesta elevada de azúcares en una situación de malabsorción, estos azúcares llegan intactos al colon, siendo fermentados por las bacterias. Se deduce de ello la *necesidad de un colon en continuidad* para desarrollar este cuadro. Tras ser fermentados se producen varios ácidos orgánicos como los ácidos orgánicos de cadena corta (butirato, propionato y acetato) con los beneficiosos efectos descritos previamente. En circunstancias normales, las bacterias intestinales transforman tanto el ácido L como el D-láctico en ácidos grasos de cadena corta que son consumidos por el enterocito y por el resto del organismo. En el caso del SIC la cantidad aumentada de hidratos de carbono que llega al colon hace que se produzcan grandes cantidades de ácidos grasos de cadena corta y ácido D y L-láctico. Este hecho hace que disminuya el pH luminal y se favorezca el crecimiento de bacterias productoras de ácido láctico (*Lactobacillus acidophilus* y *fermentum* fundamentalmente) con lo que se incrementa aún más la producción de esta sustancia y se disminuye la producción de ácidos grasos de cadena corta. Habitualmente hacen falta meses para que se produzca un cambio llamativo en la flora intestinal y frecuentemente los episodios se desencadenan tras recibir tratamiento antibiótico que selecciona esta flora. El uso de probióticos en estos pacientes podría incrementar el riesgo de acidosis D-láctica (134). Otro factor que favorece la aparición de acidosis D-láctica es la inhibición por parte del oxalato, frecuentemente elevado en los pacientes con SIC, de la D-LDH. En la Tabla 11 se enumeran los posibles factores implicados en el desarrollo de una acidosis D-láctica.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico ya que la determinación de los niveles de ácido D-láctico precisa una prueba específica de la que no se dispone en la mayoría de los laboratorios. Pueden observarse alteraciones inespecíficas en el EEG durante los episodios.

El tratamiento consiste en el restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico mediante sueroterapia intravenosa con soluciones glucobicarbonatadas, limitación de la ingesta de azúcares simples y antibioterapia oral con antibióticos preferiblemente no absorbibles contra

bacterias productoras de láctico como Clindamicina, Vancomicina o Tetraciclina. En casos graves se ha utilizado la diálisis.

Tabla 11. Posibles factores que contribuyen a la acumulación de D-láctico (134)

-
1. Presencia de flora intestinal rica en bacterias productoras de D-láctico
 2. pH luminal ácido
 3. Uso de antibióticos o probióticos
 4. Ingesta y malabsorción de gran cantidad de hidratos de carbono
 5. Disminución de la flora capaz de convertir ácido D-láctico en ácidos grasos de cadena corta
 6. Aporte exógeno de ácido D-láctico (comidas que contengan D-láctico, Ringer lactato, soluciones de diálisis peritoneal)
 7. Inhibición de la D-LDH
 8. Disminución de la excreción renal de ácido D-láctico
-

Una vez conseguida la remisión del cuadro, deben plantearse medidas encaminadas a prevenir nuevos episodios. En primer lugar *limitando el aporte de azúcares simples*, que son los que más rápidamente se metabolizan a ácido láctico. El consumo además, debe estar distribuido a lo largo del día y no recibirse en un corto espacio de tiempo (ingestas pequeñas y frecuentes). En ese sentido, hay que ser prudentes en la administración enteral continua nocturna, ya que suele aportar importantes cantidad de carbohidratos que no permite el aclaramiento del ácido acumulado durante el día, aunque por otra parte puede permitir disminuir el aporte diurno y distribuirlo de forma uniforme durante las 24 horas. Es importante mantener una adecuada hidratación para disminuir el riesgo de litiasis renal y facilitar la eliminación renal del ácido. Hay que asegurar un adecuado aporte de tiamina para favorecer el metabolismo del piruvato, pautando suplementos si es preciso. También debe intentarse disminuir la absorción de oxalatos que en los pacientes con SIC está aumentada

ya que, como veremos más adelante, no es quelado por el calcio de la dieta que forma jabones con las grasas no absorbidas. Este aumento del oxalato inhibe la D-LDH y provoca hiperoxaluria. Dado que es difícil limitar también la ingesta de grasas, una alternativa es suplementar con grandes cantidades de calcio oral. Hay que limitar los aportes de ácido ascórbico porque se metabolizan en oxálico. También debe *evitarse el uso de probióticos* a no ser que estén desprovistos de cepas productoras de ácido D-láctico. El uso de *antibióticos* de forma rotatoria, preferiblemente no absorbibles, ha mostrado su eficacia pero sólo en algunos casos. Además, la administración de determinados antibióticos puede desencadenar un episodio de acidosis, como ya hemos mencionado. Por ello, es preciso encontrar otras formas de prevenir la acidosis D-láctica recurrente. Es importante evaluar la existencia de factores anatómicos que pudieran ser subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

- Litiasis biliar: la litiasis biliar es una complicación frecuente. Se presenta en un 45% de los pacientes con SIC con o sin colon (136). En general, son de bilirrubinato cálcico. Su formación se produce por la supersaturación biliar y cristalización en relación con la estasis por hipomotilidad vesicular, formándose barro biliar que puede evolucionar a la formación de un cálculo o resolverse si el factor causal desaparece. Son factores favorecedores para su producción: la resección ileal, el ayuno y uso de nutrición parenteral, cirugía, pérdida rápida de peso y algunos fármacos.

La *resección ileal* provoca una disrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares, lo que provoca un incremento de la saturación en colesterol de la bilis y, con ello, un aumento en el riesgo de litiasis por cálculos de colesterol, pero lo cierto es que habitualmente no son de este tipo los cálculos hallados en el SIC. Se cree que podría ser debido a un incremento en los niveles de ácido ursodesoxicólico (AUDC) frente a ácido deoxicólico (ADC), que hacen la bilis menos litogénica. Se considera por ello, que la mayor tendencia a desarrollar litiasis que tienen estos pacientes se debe a la necesidad del uso de nutrición parenteral prolongada.

Las situaciones de ayuno total y el uso de *nutrición parenteral* (NP) conduce a la rápida formación de barro biliar (137) con un importante incremento en el riesgo entre la 3ª semana de NP (6%) y la 6ª semana (100%) (138). Si se restablece la alimentación oral el barro generalmente desaparece de forma progresiva, pero si persiste el ayuno los cálculos

comienzan a aparecer al cabo de unos 4 meses. Es posible que el uso de MCT en las soluciones de NP incrementa el riesgo de desarrollar barro biliar frente al uso de LCT (139).

La *cirugía mayor abdominal*, aunque no incluya la vía biliar, y otras cirugías mayores (cirugía cardíaca, etc) que obliguen a un ayuno prolongado, favorecen el desarrollo de cálculos biliares por el mecanismo descrito previamente.

La *pérdida de peso rápida* en relación con derivación gástrica o dieta muy hipocalórica pueden provocar la formación de cálculos, fundamentalmente por disminución de la motilidad de la vesícula, aunque también hay un incremento en la saturación de colesterol. Esta hipomotilidad vesical podría deberse a una disminución en la secreción de CCK o a un aumento de somatostatina.

Algunos *fármacos* como el octreótido incrementan el riesgo de colelitiasis, reduciendo la contractilidad postprandial de la vesícula. Otros fármacos como los opiáceos o los anticolinérgicos también aumentan la probabilidad de desarrollar cálculos biliares.

Para prevenir el desarrollo de esta complicación se aconseja la administración de alimentación oral, si es posible, para estimular la liberación de CCK. En esa línea se ha utilizado la administración periódica de infusiones de aminoácidos (140) e incluso CCK en pulsos (141). Se ha demostrado también un efecto estimulante del vaciamiento de la vesícula con la indometacina, por lo que podría prevenir la formación de cálculos (142). También el cisapride parece tener este efecto, pero el hecho de estimular también la motilidad intestinal hace que su uso en el SIC sea limitado. Pero de todos los fármacos ensayados, el ácido ursodeoxicólico es el que ha demostrado mayor eficacia para reducir y prevenir la colestasis asociada a NP, por lo que su uso está ampliamente extendido. Por último, se ha postulado la colecistectomía profiláctica en el acto quirúrgico inicial para prevenir el posterior desarrollo de colelitiasis.

- Nefrolitiasis: en pacientes afectados de SIC son frecuentes los cálculos renales de ácido úrico y oxálico. Se produce aproximadamente en un 25 % de los casos y una media de 30 meses después de la cirugía. Es más frecuente en pacientes con colon en continuidad (40). Por una parte influye un estado crónico de deshidratación y por otra un incremento en la absorción de oxálico. Los cristales de oxalato pueden depositarse tanto en el parénquima renal (nefrocalcinosis) como en el sistema colector. La nefrocalcinosis puede conducir a un

deterioro asintomático progresivo de la función renal y la nefrolitiasis a cólicos de repetición, daño renal e infecciones del tracto urinario (136).

En condiciones normales, la mayor parte del oxálico proviene del metabolismo de los aminoácidos y del ácido ascórbico y sólo un 10% proviene de la dieta. Tras una resección ileal la absorción intestinal de oxálico está incrementada. Este incremento se debe a varios factores.

Por una parte, el oxalato, en situación normal, es quelado por el calcio, lo que impide su absorción. En situaciones de malabsorción grasa, el calcio forma jabones con las grasas dejando ácido oxálico libre que es absorbido. Esta situación se exagera cuando la ingesta de calcio es escasa o su absorción está aumentada por déficit de calcio, hiperparatiroidismo, etc. También influye el hecho de que las sales biliares no absorbidas incrementan la permeabilidad colónica al oxalato y la colestiramina la disminuye. Existe una bacteria anaerobia, *Oxalobacter formigenes*, que degrada el oxalato. Su crecimiento se inhibe en situaciones de déficit de ácido biliar, como ocurre en el SIC, lo que constituye otro factor que incrementa la oferta de oxálico.

Tabla 12: Contenido en oxalato de algunos alimentos (136)

ALIMENTO	mg/100 g
Espinacas	571-750
Remolacha	675
Salvado de trigo	240
Cacahuetes	116-185
Almendras	131
Salvado de arroz	123
Chocolate	117-366
Perejil	100
Té	55-280

También influyen factores como déficit vitamínico (piridoxina, tiamina), hipocitraturia por malabsorción (se produce una acidificación de la orina que incrementa el riesgo de litiasis), tipo de oxálico ingerido (se absorbe más el oxalato sódico presente en el té).

Para prevenirlo, los pacientes con SIC deben intentar mantener una adecuada hidratación y evitar la ingesta de alimentos ricos en oxálico (Tabla 12).

Otra medida útil para prevenir la hiperoxaliuria es añadir suplementos de calcio en la dieta o disminuir el aporte graso de la dieta, suplementándola con MCT.

Factores pronósticos

En el momento actual, más del 90 % de los niños sobreviven tras una resección intestinal. El pronóstico tras la resección depende de la longitud del intestino remanente, la integridad funcional de la mucosa del intestino residual, la presencia de la válvula ileocecal y la presencia o no de alteraciones de la motilidad. De ellos, se describen como factores pronósticos más importantes la longitud intestinal residual y la presencia de la VIC (7). Habitualmente, a medida que se va produciendo la adaptación intestinal, las necesidades de soporte parenteral van disminuyendo hasta que se puede suspender. Muchos de estos pacientes presentan una curva ponderal y un desarrollo puberal normales, alcanzando una talla normal en la edad adulta. En ocasiones, pacientes que han alcanzado la autonomía digestiva, precisan de forma transitoria suplementos parenterales durante la pubertad, debido a la mayor necesidad de nutrientes en esta época de la vida.

Tradicionalmente se ha sugerido que los límites de la adaptabilidad son 15 cm de intestino delgado con VIC conservada ó 40 cm sin ella. Recientemente se han cuestionado estas referencias, ya que otros factores influyen en la posibilidad de alcanzar la autonomía digestiva.

Un factor determinante para alcanzar la autonomía es la masa enterocitaria como indicador de la capacidad de absorción. En este sentido se han postulado los niveles de *citrulina* sérica como indicador de esa capacidad absorptiva. La citrulina es un aminoácido no proteico que se encuentra en el torrente sanguíneo, que se sintetiza exclusivamente en el enterocito a partir de la glutamina, glutamato y prolina (143). Se encuentra en cantidades mínimas en la dieta y no forma parte de las soluciones de nutrición parenteral. Los niveles en

sangre en condiciones normales en adultos son aproximadamente de 40 $\mu\text{mol/L}$ (144). Varios estudios indican variaciones en estos niveles en situaciones de lesión o pérdida de mucosa intestinal, incluso correlacionando estos niveles con la necesidad de nutrición parenteral (145) (Tabla 13), ya que no sólo está en relación con la longitud intestinal sino también con la funcionalidad del intestino residual. Estos estudios están realizados en adultos. Dado que la adaptabilidad del niño es mucho mayor, no es tan fácil determinar unos niveles de citrulina que determinen un valor pronóstico de autonomía digestiva.

Tabla 13. Interpretación de los niveles de citrulina en diferentes situaciones clínicas

SITUACIONES	VALORES DE CITRULINA	NECESIDAD DE NP
NORMALIDAD	40 \pm 10 $\mu\text{mol/L}$	
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO	Descendidos	20 $\mu\text{mol/L}$
ATROFIA VELLOSUMA CRÓNICA	Descendidos	10 $\mu\text{mol/L}$
TOXICIDAD INTESTINAL (TERAPIA ANTINEOPLÁSICA)	Descendidos	No establecido
TRASPLANTE INTESTINAL	Normal	
MALNUTRICIÓN	Pueden estar descendidos	
ESTRÉS METABÓLICO SEVERO	Normal	
FALLO HEPÁTICO	Normal	
INSUFICIENCIA RENAL	Elevados	
ALTERACIÓN CICLO DE LA UREA	Bajos	
EDAD AVANZADA	Leve descenso en >70 años	

Sólo hay tres estudios que correlacionen los niveles de citrulina y la masa enterocitaria en niños (146-148). En el primero de ellos (146) se establecen unos niveles de normalidad algo inferiores a los del adulto, en torno a 30 $\mu\text{mol/L}$. También observaron que niveles inferiores a 20 $\mu\text{mol/L}$ en el momento de la resección se asociaban a mayor índice de fracaso en la adaptación intestinal, teniendo una sensibilidad de 93 % en la predicción del abandono de la nutrición parenteral. En el estudio más reciente (147) no sólo se confirma el

valor predictivo de la citrulina sino que además se comprueba que es independiente de la edad y que valores crecientes en determinaciones sucesivas se asocian a mayor probabilidad de adaptación. En este estudio ningún paciente con un intestino remanente menor de 50 cm y una citrulina $<11 \mu\text{mol/L}$ pudo abandonar la nutrición parenteral, intuyéndose que puede ser más predictiva la combinación de longitud intestinal residual y citrulina frente a la citrulina sola.

Por último, en el estudio de Fitzgibbons et al (148), se confirma el valor predictivo de la citrulina para conseguir el abandono de la nutrición parenteral, considerando la cifra de $15 \mu\text{mol/L}$ como el nivel óptimo de sensibilidad y especificidad para detectar los casos de mejor pronóstico, no hallando ningún caso adaptado con niveles de citrulina $\leq 12 \mu\text{mol/L}$. Además encuentran correlación entre los niveles de citrulina y la longitud de intestino residual y la velocidad de progresión en la tolerancia a la alimentación enteral.

En nuestra serie, se confirman los resultados descritos. Se agruparon los pacientes en cuatro grupos: SIC extremo, SIC con nutrición mixta, SIC adaptados y trasplantes con autonomía digestiva. Los niveles de citrulina fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes con SIC extremo completamente dependientes de nutrición parenteral ($7,1 \pm 4,1$) respecto a los pacientes con nutrición mixta ($15,8 \pm 8,9$), y en éstos resultaron a su vez descendidos respecto a los pacientes con SIC y trasplantes intestinales en los que se había alcanzado la autonomía ($20,6 \pm 7,5$ y $28,8 \pm 10,1$, respectivamente) (149).

En cuanto a la importancia del colon como factor predictivo de adaptación, los estudios arrojan resultados variables. Mientras algunos autores defienden el papel del colon para conseguir el abandono de la nutrición parenteral (40, 40, 59, 150, 151), otros no encuentran ninguna diferencia entre los pacientes que conservan el colon y los que lo perdieron en la resección (152, 153). Es posible que estas diferencias sean debidas en parte a que muchos estudios se realizan en adultos, donde el colon parece tener un papel más determinante, mientras que en los niños, y especialmente en neonatos, el proceso fisiopatológico y las necesidades nutricionales son netamente diferentes.

Otros factores pronósticos como la edad gestacional al nacimiento, la ictericia, etc. han sido valorados en varios estudios. Dos de ellos, realizados exclusivamente en niños, definen la colestasis como el *factor pronóstico de supervivencia* más importante. En el

estudio de Quirós et al (151) los 78 pacientes estudiados se dividen en 3 grupos: intestino corto (>38 cm), muy corto (15-38 cm) y ultracorto (<15cm). Los factores fundamentales de mortalidad fueron un intestino de longitud < 15 cm y una cifra de bilirrubina directa >2 mg/dl. Estos datos se confirman en otro estudio que incluye 80 pacientes (150). En este estudio la colestasis mostró ser un importante factor predictivo de mortalidad, de tal forma que la supervivencia disminuía de manera muy evidente cuando las cifras de bilirrubina eran superiores a 2,5 mg/dl, pasando de 94,6 % cuando las cifras estaban por debajo de este nivel a 51,2 % si superaban este umbral . En este estudio ni el colon remanente ni la presencia de VIC fueron factores determinantes en la supervivencia. En cuanto a los *predictores de abandono de nutrición parenteral* la longitud de intestino remanente fue el factor más determinante, seguido de la presencia de VIC.

b. ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Aunque ya hemos comentado que el intestino corto es la causa más frecuente de fracaso intestinal, existen una serie de enfermedades neuromusculares que cursan con trastornos de la motilidad y que pueden llevar a esta misma situación. De hecho, los trastornos de motilidad suponen el 14 % de las indicaciones de trasplante intestinal en niños (154).

Entre estas enfermedades se encuentran la enfermedad de Hirschsprung extensa y la pseudoobstrucción intestinal crónica (POIC). Recientemente se ha revisado la clasificación de las enfermedades neuromusculares siguiendo criterios histopatológicos, como se expone en la Tabla 14 (155). Las enfermedades *neuropáticas* son más frecuentes, pero las *miopáticas* suelen tener manifestaciones más graves (156). El papel de las mutaciones genéticas no ha podido ser completamente establecido y la mayor parte de las veces no puede establecerse un patrón hereditario. Por otra parte, la dismotilidad puede acompañar a anomalías anatómicas intestinales como la atresia intestinal, malrotación, estenosis, gastrosquisis y SIC secundario a vólvulo, enterocolitis necrotizante o trauma. Estudios en animales han demostrado que insultos isquémicos o la exposición de las asas intestinales al

líquido amniótico pueden alterar la motilidad intestinal (157, 158). No obstante, la extracción precoz de fetos afectados de gastrosquisis no ha demostrado ser útil.

Tabla 14. Clasificación de Londres de la patología neuromuscular gastrointestinal

I. Neuropatías	
1.	Ausencia de neuronas
a.	Aganglioneosis *
2.	Disminución en el número de neuronas
a.	Hipoganglioneosis
3.	Aumento en el número de neuronas
a.	Ganglioneuromatosis
b.	Displasia neuronal intestinal tipo B
4.	Neuropatía degenerativa
5.	Neuropatías inflamatorias
a.	Ganglionitis linfocíticas
b.	Ganglionitis eosinofílicas
6.	Contenido anormal en las neuronas
a.	Inclusiones nucleares intraneuronales
b.	Megamitocondria
7.	Alteraciones neuroquímicas **
8.	Inmadurez relativa neuronal
9.	Glía entérica anormal
a.	Incremento del número de glía entérica
II. Miopatías	
1.	Malformaciones de la <i>muscularis propria</i>
2.	Degeneración de las células musculares
a.	Leiomiopatía degenerativa
b.	Leiomiopatía inflamatoria
i.	Leiomyositis linfocítica
ii.	Leiomyositis eosinofílica
3.	Hiperplasia-hipertrofia muscular
a.	Hiperplasia de la <i>muscularis mucosae</i>
4.	Contenido anormal de miocitos
a.	Alteraciones de los filamentos protéicos
i.	Miopatía alfa-actínica
ii.	Miopatía desmínica
b.	Cuerpos de inclusión
i.	Cuerpos de poliglucosan
ii.	Anfófilicos
iii.	Megamitocondria
5.	Alteraciones en el tejido de soporte
a.	Desmosis atrófica cólica
III. Alteraciones de las células intersticiales de Cajal	
1.	Alteración en las redes de células intersticiales de Cajal

* Puede incluir casos de hipoganglioneosis hipoplásica severa no-Hirschsprung con espacios interganglionicos aumentados.

** Incluye pérdida de neurotransmisor.

Los trastornos de motilidad pueden afectar a segmentos aislados del tracto digestivo:

- Cuando afecta al estómago se manifiesta como vómitos y alteración del vaciamiento gástrico.
- El trastorno aislado de la motilidad intestinal puede provocar fracaso intestinal.
- La dismotilidad colónica aislada produce trastornos de la defecación con estreñimiento refractario y posible compromiso secundario del intestino delgado, ya que el colon tendría un efecto obstructivo.
- La afectación de intestino proximal y distal es la presentación típica de la pseudoobstrucción intestinal.

También pueden ser congénitas o adquiridas y eso afecta al momento de la presentación. Los trastornos congénitos, sean familiares o esporádicos, habitualmente se manifiestan en los primeros meses de vida mientras que los adquiridos suelen manifestarse más tarde.

Enfermedad de Hirschsprung

La enfermedad de Hirschsprung es una enfermedad congénita caracterizada por la interrupción de la migración craneocaudal de los neuroblastos y la ausencia de innervación gangliónica del intestino afectado (aganglionosis) provocando un cuadro obstructivo intestinal. Se presenta en 1/5000 recién nacidos y afecta a una longitud de intestino variable. La mutación del gen del receptor de tirosina kinasa (*gen RET*) es la alteración genética más frecuentemente encontrada, sobre todo en los casos de afectación extensa. En el 80% de los casos, la enfermedad se limita a rectosigma, pero puede extenderse a todo el colon o más raramente (1%) a todo el intestino. Cuando existe una aganglionosis cólica total con afectación yeyuno-ileal la situación es similar al SIC con dos diferencias: siempre hay afectación cólica y, aunque haya células gangliónicas en un determinado segmento del intestino delgado, puede haber alteraciones de las células de Cajal que produzcan alteración de la motilidad. De hecho, a veces es difícil de identificar a qué nivel comienzan a aparecer plexos normales por ser muy frecuente la hipoganglionosis en las zonas de transición y se precisan varias cirugías para identificar el nivel ideal para realizar la ostomía, que debe realizarse con control histopatológico intraoperatorio. Cuando el intestino normal gangliónico

es menor de 50 cm las probabilidades de depender de nutrición parenteral de forma crónica es muy alta (7), por lo que el trasplante intestinal se convierte en la única alternativa terapéutica. No existe posibilidad de mejorar la absorción con tratamiento quirúrgico. Se ha intentado la miomectomía longitudinal, pero no restablece la motilidad intestinal y provoca sobredesarrollo bacteriano y sepsis de repetición (159). Tampoco se recomiendan otras técnicas como alargamientos o enteroplastia transversa seriada (STEP). Hay que evitar además todos los actos quirúrgicos que produzcan una reducción del tamaño de la cavidad abdominal que dificulte el posible trasplante posterior.

Pseudoobstrucción intestinal crónica

La pseudoobstrucción intestinal crónica (POIC) es una enfermedad de presentación clínica, hallazgos histopatológicos, trastorno de motilidad y evolución muy variable. Se define como un cuadro clínico caracterizado por episodios repetidos o continuos de signos y síntomas de obstrucción intestinal que se reflejan radiológicamente como dilatación de asas intestinales y niveles hidroaéreos en ausencia de causa mecánica (160). Las alteraciones radiológicas pueden no ser muy evidentes en el caso de los neonatos. Siguiendo criterios histopatológicos se clasifica en neuropática o miopática (Tabla 15) y para poder ser diagnosticada y clasificada, es preciso obtener pared intestinal completa, no siendo posible su estudio en biopsia por succión. Existe un tercer grupo, los trastornos de las células intersticiales de Cajal que funcionalmente comparte alteraciones con los otros dos grupos. Existen casos de inmadurez de estas células. En este caso la resolución del cuadro es espontánea. También hay que descartar cuadros secundarios tratables o transitorios de pseudoobstrucción (hipotiroidismo, enfermedad de Kawasaki, fibrosis quística, infección por virus del grupo herpes, enfermedad de Chagas, miositis autoinmune). Las formas secundarias son más frecuentes en el adulto y las primarias en el niño.

El *síndrome megavejiga-microcolon-hipoperistalsis intestinal (Síndrome de Berdon)* es una enfermedad congénita y frecuentemente letal caracterizada por una vejiga dilatada no obstructiva, malrotación intestinal e hipoperistalsis generalizada del tracto gastrointestinal todo ello secundario a una miopatía visceral. Fue descrita por Berdon en 1976 (161). La dilatación vesical es el hallazgo más precoz y frecuente, seguido de la hidronefrosis,

polihidramnios y oligohidramnios (162). Pueden asociar otras alteraciones como prematuridad o paladar hendido. Es de causa desconocida, aunque su mayor frecuencia en padres consanguíneos y presentación familiar apoyan un patrón autosómico recesivo (163). También están descritos casos esporádicos por mutaciones *de novo*.

La severidad de las manifestaciones clínicas es extraordinariamente variable. Los síntomas más frecuentes son vómitos, distensión abdominal y estreñimiento. Otras manifestaciones pueden ser diarrea en relación con el sobredesarrollo bacteriano y sintomatología urinaria si existe afectación urológica.

Las formas más severas pueden presentar dolor abdominal intratable y frecuentemente precisan nutrición parenteral prolongada con frecuentes episodios de sepsis por catéter en relación a traslocaciones bacterianas. Como hemos dicho, los episodios pueden ser intermitentes y ser desencadenados por factores estresantes como infecciones, cirugías, etc. Se asocia frecuentemente (30-40%) a malrotación intestinal (164).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque la radiología y la manometría pueden servir de apoyo. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con la obstrucción mecánica, ya que es fundamental evitar laparotomías que favorezcan el posterior desarrollo de adherencias. Éstas hacen que el manejo posterior sea complejo por la dificultad de diferenciar cuándo se trata de un cuadro mecánico y cuándo obedece solo a su trastorno motor de base.

En el *estudio radiológico* se puede evidenciar estómago y/o asas intestinales dilatadas con niveles hidroaéreos. A veces es difícil de valorar en recién nacidos o en pacientes con ostomías. Los estudios radiológicos deben realizarse con contraste hidrosoluble para evitar concreciones de bario. En las ecografías pueden visualizarse las alteraciones urológicas, si las hay. La *manometría* antroduodenal puede ayudar al diagnóstico de la enfermedad y orientar su origen. También tiene un valor pronóstico. Un patrón manométrico normal (complejo motor de migración en ayunas y su paso al patrón postprandial con el test de la comida) indica la integridad de la función neuromuscular entérica y mejor tolerancia a la alimentación enteral.

Tabla 15. Clasificación de la pseudoobstrucción intestinal crónica en el niño (165)

Formas neuropáticas

Neuropatías viscerales primarias

Neuropatías viscerales familiares

NVF sin manifestaciones extraintestinales

NVF con inclusiones intranucleares neuronales

NVF con afectación neurológica

NVF con intestino corto, malrotación e hipertrofia pilórica

NVF asociada con MEN IIB

Neuropatías viscerales esporádicas

Hiperganglioneosis

Hipoganglioneosis

Neuropatías viscerales secundarias o adquiridas

Infecciones, tóxicos y drogas

Radiación

Enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neuropatías autonómicas

Enfermedades endocrinas

Síndrome de Ogilvie

Formas miopáticas

Miopatías viscerales primarias

Miopatías viscerales familiares

MVF tipo 1 o megaduodeno

MVF tipo 2 o encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal

MVF tipo 3

MVF tipo 4

Miopatías viscerales esporádicas

Miopatía visceral infantil esporádica

Síndrome de megavejiga-microcolon-hipoperistalsis intestinal

Miopatías viscerales secundarias

Colagenosis

Distrofia muscular

Trastornos de las células intersticiales de Cajal

NVF = Neuropatía visceral familiar; MVF = Miopatía visceral familiar

En las formas miopáticas está disminuida la amplitud de la contracción, aunque la organización temporal y espacial está conservada. En las neuropáticas, la amplitud está

conservada, pero se han perdido los patrones morfológicos de normalidad y son contracciones incoordinadas, a veces con ausencia de la fase III del complejo motor migratorio (156), este hallazgo se asocia a peor respuesta a tratamiento procinético (166). Cuando la dilatación intestinal es muy importante los registros son inespecíficos y de difícil interpretación.

Otra exploración que puede ofrecer información es el estudio de vaciamiento gástrico (escintigrafía). Aunque el diagnóstico definitivo lo da el estudio de la *muestra histológica* de pared completa, está contraindicada como ya se advertido la realización de una laparotomía exploradora. No obstante, hay veces que se lleva a cabo, bien por la duda de trastorno mecánico o bien para la realización de ostomías. En ese caso debe tomarse muestra de tejido para realizar estudio de microscopía óptica, electrónica y estudio inmunohistoquímico que incluya el marcador c-Kit para estudio de células intersticiales de Cajal.

El tratamiento requiere un abordaje multidisciplinario con la participación de dietistas, gastroenterólogos y cirujanos. La mayor parte de los afectados precisan *soporte nutricional* parenteral, de ellos 20-25% de forma permanente (167). Esto es más frecuente cuando el inicio de los síntomas se produce al nacimiento, cuando hay afectación de la vía urinaria y cuando han sido necesarias varias cirugías. Cuando la alimentación oral es posible son mejor toleradas las ingestas de poca cuantía, las comidas líquidas u homogenizadas hipercalóricas pobres en lactosa y fibra. La nutrición enteral a débito continuo es útil si la afectación no es muy severa. En este caso deben utilizarse fórmulas con osmolaridad menor de 310 mOsm/l para disminuir el riesgo de diarrea osmótica (168). Es aconsejable también el uso de fibra soluble cuando el paciente mantiene el colon en continuidad y evitarla en caso contrario.

En cuanto al *tratamiento farmacológico*, se han utilizado procinéticos diversos como la eritromicina, cisapride, octreótido o tegaserod con una eficacia variable.

- El *cisapride* es el más estudiado. Es un agonista del receptor serotoninérgico 4 (5HT₄). Mejora la motilidad antroduodenal fundamentalmente en los pacientes con complejos motores migratorios y sin gran dilatación de asas. No tiene efecto antiemético. Se utiliza a dosis de 0,1-0,3 mg/kg/dosis, 3 ó 4 dosis al día. La toxicidad cardiaca limita su uso.

- La *eritromicina*, de efecto similar a la hormona motilina, puede inducir la aparición de la fase III del complejo migratorio. Generalmente se utiliza a dosis subantibióticas, aunque en casos severos se ha utilizado a dosis más altas. Cuando se administra intravenosa estimula la motilidad intestinal fundamentalmente a nivel antroduodenal. Éste efecto es mucho menos evidente cuando la administración es oral. Puede ser útil administrada por vía parenteral durante las exacerbaciones agudas, mejorando transitoriamente la sintomatología. Presenta taquifilaxia, perdiendo efecto progresivamente. El tratamiento oral crónico no ha demostrado ser eficaz (169, 170).

- La *metoclopramida* es un antagonista del receptor dopaminérgico y antiserotoninérgico (5HT₃) con efecto antiemético y procinético actuando a nivel del sistema nervioso central. Se puede administrar vía oral o intravenosa, pero se desarrolla tolerancia. Atraviesa la barrera hematoencefálica provocando importantes efectos secundarios, fundamentalmente síntomas extrapiramidales, por lo que su uso está muy limitado. Además algunos estudios no han logrado demostrar beneficios (171).

- El *octreótido* induce la aparición de complejos migratorios motores, pero inhibe el vaciamiento gástrico y la contractilidad de la vesícula biliar, por lo que a veces se ha utilizado asociado a eritromicina (172). También ha resultado eficaz para disminuir el sobredesarrollo bacteriano en adultos con POIC (173).

- El *tegaserod* es un agonista de los receptores serotoninérgicos 5HT₄. Parece mejorar el vaciamiento gástrico y el tránsito a nivel de intestino delgado y colon y se ha utilizado en el síndrome de intestino irritable con predominio del estreñimiento. Existen escasos estudios que avalen su eficacia en la POIC (174). También presenta el fenómeno de la taquifilaxia.

- La *neostigmina* es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Se ha utilizado administrada intravenosa en exacerbaciones agudas en POIC (174), pero no hay ensayos clínicos que apoyen la seguridad en su uso. No se ha utilizado de forma crónica en enfermos pediátricos afectados de POIC.

- Los *antibióticos* son útiles, ya que es frecuente el sobredesarrollo bacteriano que complica la evolución de la enfermedad, aumentando la malabsorción y favoreciendo la traslocación. Al igual que en el intestino corto, se prefieren antibióticos no absorbibles como la rifaximina o

paromomicina alternando con otros como cotrimoxazol, metronidazol, rotándose cada 1-2 semanas con periodos libres. También se usan antifúngicos como la nistatina.

- El dolor visceral intenso es frecuente en este cuadro. Es necesario a menudo el uso de mórficos. También se han utilizado *antidepresivos tricíclicos*. Si se utilizan *mórficos* de forma prolongada es importante la retirada progresiva en el caso de recibir un trasplante intestinal para mejorar la motilidad del injerto.

- *Otros tratamientos* como cloruro de betanecol (útil en algunos casos de megavejiga) (174), esteroides (en las fases precoces de miositis idiopática sin fibrosis o en la ganglionitis mientérica), toxina botulínica (en ano o píloro) o la oxigenación hiperbárica, han sido utilizados de forma aislada, pero no constituyen tratamientos de primera línea en la POIC. También se han utilizado en algunos casos marcapasos gástricos, que han sido beneficiosos en caso de náuseas y vómitos incoercibles (175).

Otras veces pueden beneficiarse de *tratamiento quirúrgico*. Cuando la afectación es segmentaria, por ejemplo colónica, puede beneficiarse de una ileostomía o colectomía con anastomosis ileo-rectal. A veces, aunque la afectación sea extensa, si hay importante dilatación de intestino delgado también se benefician de una ostomía (gastrostomía, yeyuno o ileostomía) que mejoren los síntomas obstructivos. Si hay afectación de la vía urinaria puede realizarse una vesicostomía.

Por último, el *trasplante intestinal* es el único tratamiento curativo. Está indicado en los pacientes dependientes de NP y con complicaciones como hepatopatía, sepsis repetidas o pérdida de accesos vasculares. En los pacientes en los que no concurren estas situaciones se prefiere diferir el trasplante, ya que no se benefician de una mejoría en la supervivencia (176). Cuando existe afectación hepática avanzada o importante sintomatología gástrica, puede ser necesario un trasplante hepatointestinal o multivisceral.

c. ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL ENTEROCITO

Existen cuadros, algunos de causa no muy bien conocida, que pueden provocar una diarrea grave y conducir a un fracaso intestinal con la necesidad de nutrición parenteral para asegurar un adecuado aporte de nutrientes. Todos ellos cursan, como hemos mencionado,

con un cuadro de diarrea severa y prolongada, que tradicionalmente ha sido denominada como *diarrea grave rebelde*.

La diarrea grave rebelde o intratable fue descrita por primera vez en 1968 por Avery (177). Se caracterizaba por un cuadro de diarrea en un lactante menor de 3 meses de edad, con una duración mayor de 2 semanas y con al menos 3 coprocultivos negativos. Englobaba entidades muy diversas (cuadros post-infecciosos, intolerancias/alergias alimentarias, alteraciones congénitas de la mucosa, fibrosis quística, etc.). Se trataba, pues, de un cuadro sintromico con una alta mortalidad. A medida que se ha producido el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, ha sido posible identificar causas específicas para algunos de estos casos. En ocasiones, ello ha conducido a poder aplicar medidas terapéuticas que han permitido conseguir la autonomía digestiva y con ello abandonar el uso de la nutrición parenteral. Hoy en día quedan, no obstante, un grupo de pacientes que precisan soporte nutricional parenteral, bien porque presentan una patología para la que no existe tratamiento médico ni farmacológico o, en otros casos, porque no se consigue identificar con claridad la causa de su cuadro. Existe bastante confusión en cuanto a la correcta nomenclatura de estos síndromes. En general y siguiendo la propuesta de la escuela francesa (178), actualmente se reserva el nombre de diarrea grave rebelde (*intractable diarrhea* en la literatura anglosajona) para los cuadros que, por presentar alteraciones anatómicas de la mucosa intestinal o trastornos inmunológicos, precisan nutrición parenteral de forma prolongada o definitiva. Para el resto suele utilizarse el término de diarrea prolongada (*protracted diarrhea*) (179, 180). En estos casos, a veces es necesario el uso transitorio de nutrición parenteral, que es posible retirar una vez controlada la patología de base. No obstante, a veces se utilizan ambos términos indistintamente. En la Tabla 16 se presentan las causas más frecuentes de diarrea grave rebelde que habitualmente precisan soporte nutricional parenteral y pueden ser susceptibles de precisar trasplante intestinal.

Atrofia microvellositaria/enfermedad de las inclusiones microvellositarias

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1978 por Davidson et al (181) como un cuadro de diarrea grave de aparición en los primeros días de vida y que se caracterizaba por una lesión histológica al microscopio electrónico con alteraciones severas del borde en

cepillo del enterocito. Es a esta lesión a la que debe su denominación inicial (atrofia microvellositaria) que posteriormente ha pasado a denominarse enfermedad de las inclusiones microvellositarias, haciendo referencia a los gránulos secretores y las inclusiones intracelulares presentes en la mucosa de los afectados por esta enfermedad.

La imagen histológica característica (182) hace referencia a tres hallazgos ultraestructurales fundamentales: las alteraciones o ausencia total de microvilli, la presencia de vesículas o gránulos secretores y la existencia de inclusiones intracitoplásmicas. Hay que tener en cuenta que la ausencia de alteraciones en una muestra no descarta la enfermedad, ya que las lesiones pueden ser parcheadas, motivo por el que se aconseja la toma múltiple de muestras para minimizar esta posibilidad.

Tabla 16. Causas de diarrea grave rebelde

DIARREA GRAVE REBELDE
Enfermedad de inclusiones microvellositarias
Displasia epitelial intestinal
Diarrea sindrómica o síndrome tricohepatoentérico
Déficit congénito de heparán sulfato enterocitario
Anendocrinosis entérica
Trastornos congénitos de la glicosilación
Enfermedades mitocondriales

Al microscopio óptico puede apreciarse una imagen de atrofia vellositaria en grado variable sin hiperplasia críptica llamativa, con acumulación de material PAS positivo en la zona cercana al borde en cepillo sin infiltrado inflamatorio. No obstante, las alteraciones vellositarias no son constantes, pudiendo presentar una mucosa de aspecto normal. Utilizando anticuerpos anti-antígeno carcinoembrionario (CEA) o anti-CD10, un antígeno leucémico que habitualmente contienen los enterocitos en el borde en cepillo, puede visualizarse lo que corresponde a los cuerpos de inclusión en el microscopio electrónico.

Los cambios ultraestructurales son visibles tanto en mucosa duodenal o yeyunal como en el colon, aunque en éste los hallazgos son menos evidentes. Las lesiones son más intensas en las zonas apicales y medias de la vellosidad, siendo frecuente que el epitelio de las criptas sea normal. Además de la ausencia o daño severo del microvilli, es característica la presencia de **vesículas**, más numerosas en las proximidades de las zonas donde más intensa es la destrucción del microvilli, aunque también es posible hallarlas en zonas preservadas. Corresponden a las zonas de material PAS positivo visualizadas en la microscopía convencional. Contienen sustancias habitualmente halladas en el borde en cepillo que se quedan retenidas sin llegar a alcanzar el borde apical. Esto apoya la teoría del fallo en la exocitosis como mecanismo de producción de la enfermedad. Por otra parte, también se describen **inclusiones**, algunas de ellas denominadas típicas, que corresponderían a vacuolas intracitoplásmicas formadas por microvilli mal posicionados y otras atípicas con microvilli anómalos y atróficos. Podrían ser tanto la imagen de un trastorno de la migración como de un aumento de la autofagocitosis de los microvilli. Estas incógnitas nos indican que el mecanismo de producción de la enfermedad todavía no está aclarado. Algunos estudios apuntan a la posibilidad de que una alteración en la exocitosis del glicocáliz juegue algún papel en la patogenia de esta enfermedad (183).

Se transmite de forma autosómica recesiva y se postula la *mutación MYO5B* como origen del trastorno (184, 185), por lo que se puede realizar estudio y consejo genético. Se ha descrito asociación a polihidramnios, aunque de forma ocasional y no hay afectación de otros órganos. El cuadro clínico consiste en una diarrea secretora con deposiciones líquidas y abundantes (en general del orden de más de 150 ml/kg/día), en ocasiones con abundante moco y a veces difícilmente distinguibles de la orina. Aparece en los primeros días de vida y provoca una rápida deshidratación si no se administran los líquidos y electrolitos necesarios. Al tratarse de una diarrea de mecanismo secretor, no desaparece con el ayuno y frecuentemente es de difícil manejo hidroelectrolítico, ya que además de la pérdida de agua, cursa con pérdidas muy elevadas de sodio en heces, frecuentemente entre 100 y 130 mmol/l. A veces tiene una sintomatología atípica, manifestándose como un cuadro obstructivo con dilatación de asas de intestino delgado y colon, lo que puede hacer pensar en una pseudoobstrucción intestinal.

Figura 4: Enfermedad de inclusiones microvellositarias

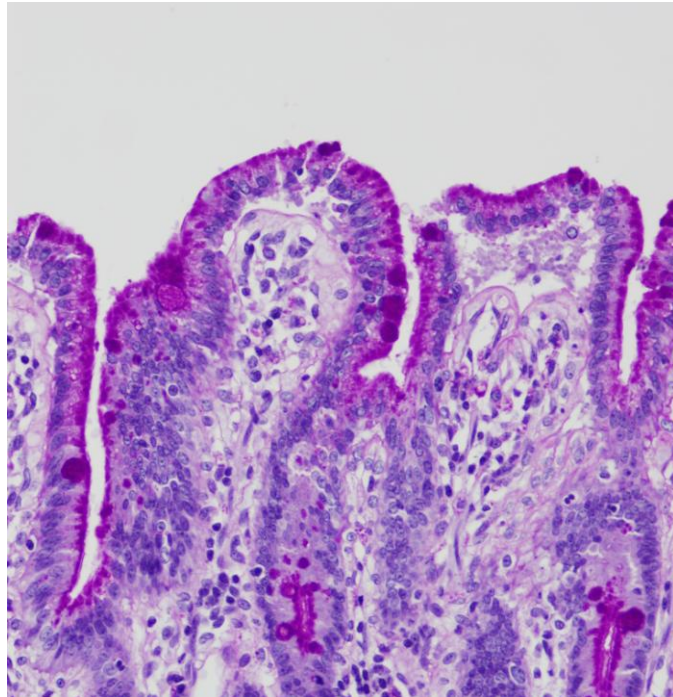


Figura 4a: Acúmulo de material PAS positivo en la zona del ribete en cepillo

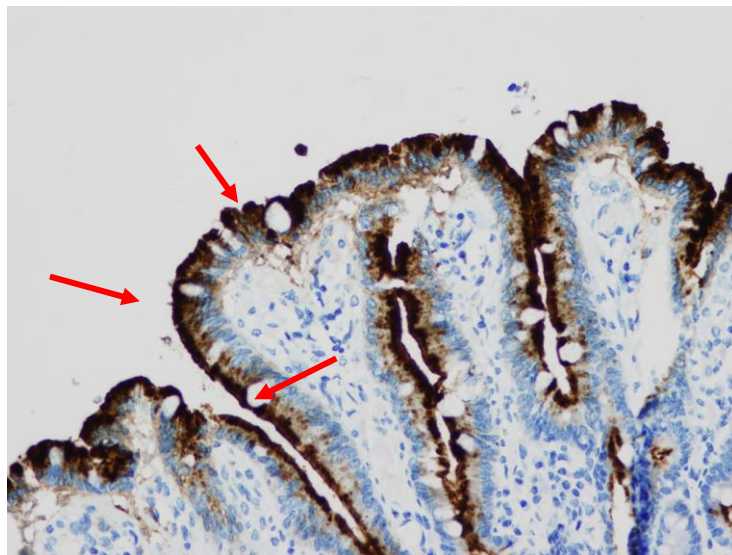


Figura 4b: Tinción con anti-CD10. Cuerpos de inclusión.

Al igual que otras causas de fracaso intestinal irreversible, precisa nutrición parenteral total de forma permanente o trasplante intestinal, aunque recientemente se han descrito formas raras de la enfermedad más benignas y con un comienzo más tardío, en torno a los 2 ó 3 meses de vida, y un mejor pronóstico (186). Se ha intentado tratamiento con corticoides, factor epidérmico de crecimiento, calostro, inmunosupresores, anticuerpos anti-interleukina 2, etc. sin éxito.

En la figura 4 se aprecian las características microscópicas: ausencia de microvellosidades en borde externo (Figura 4a) y las inclusiones intracitoplasmáticas de microvellosidades (Figura 4b: flechas rojas).

Displasia epitelial intestinal

La displasia epitelial intestinal o enteropatía en penachos (*tufting enteropathy*) fue descrita en 1994 por Reifen y cols (187) haciendo referencia a un cuadro de diarrea profusa (más de 1500 ml/día) de comienzo neonatal precoz y con nula respuesta a numerosos ensayos terapéuticos y dietéticos. Es más frecuente en pacientes de origen árabe, medio Oriente y norteafricanos. El cuadro es secundario a una alteración en el epitelio de la mucosa intestinal que afecta tanto al intestino delgado como al colon. Hay que sospechar su existencia en caso de diarrea secretora, es decir, que no cede con el ayuno, de inicio en los primeros días de vida, fundamentalmente si se ha excluido una enfermedad de inclusiones microvellositarias. Como hallazgos histológicos es frecuente encontrar un cierto grado de atrofia vellositaria con la imagen típica de un epitelio con distribución en penachos que corresponden a los enterocitos apilados (Figura 5 y 5b). Pueden observarse alteraciones morfológicas en las criptas con alteración en los fenómenos regenerativos de la mucosa con un infiltrado inflamatorio poco llamativo e inespecífico. A veces estos hallazgos no son evidentes hasta el segundo año de vida (188). Estudios ultraestructurales más exhaustivos (189) parecen demostrar alteraciones en los hemidesmosomas de contacto entre el enterocito y la membrana basal y la integrina, alteración similar a la encontrada en los enfermos con epidermolisis bullosa. Los penachos corresponden a células no apoptóticas que han perdido el contacto con la membrana basal. Las microvellosidades pueden estar

acortadas, pero no se visualizan las inclusiones ni las vesículas características de la enfermedad de las inclusiones microvellositarias.

Se han descrito alteraciones asociadas (190) como atresia de coanas, atresia anorrectal o esofágica y, con cierta frecuencia, queratitis puntiforme (191). Se transmite con una herencia autosómica recesiva asociada a una mutación en el *gen EpCAM* (192).

Figura 5: Imagen del epitelio en "penachos"

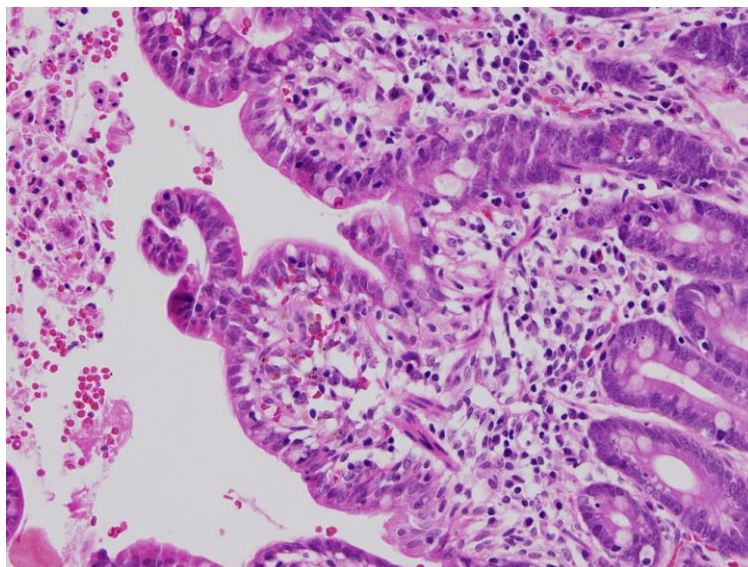
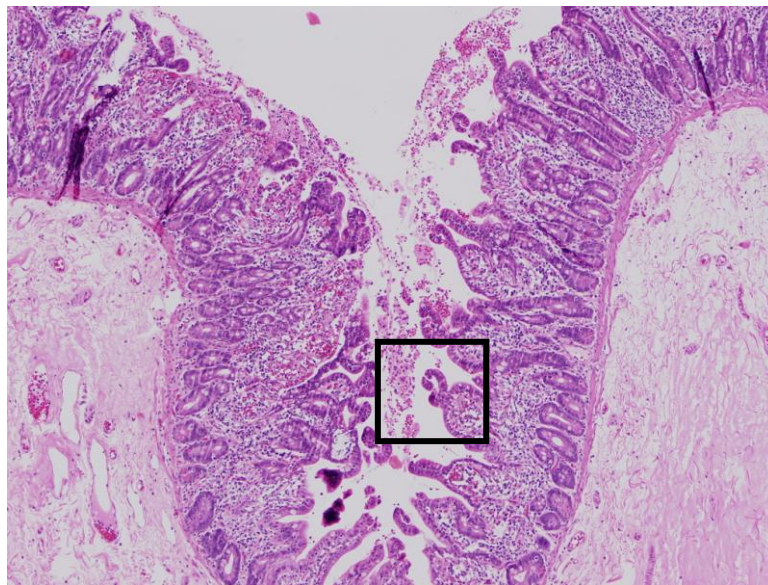


Figura 5b: Detalle figura 5.

El tratamiento es, como en el caso anterior, soporte nutricional mediante nutrición parenteral. Los intentos terapéuticos con fármacos como los inmunosupresores han resultado fallidos, por lo que debe considerarse el trasplante intestinal como opción, aunque se han comunicado casos con un mejor pronóstico (193).

Otras alteraciones del enterocito

Existen otras alteraciones intrínsecas del enterocito que son causa de fracaso intestinal y que eventualmente pueden ser susceptibles de precisar un trasplante intestinal. Entre ellas se encuentran la *diarrea sindrómica o síndrome tricohepatoentérico*, el *déficit congénito de heparán sulfato enterocitario*, la *anendocrinosis entérica*, los *trastornos congénitos de la glicosilación* y algunas *enfermedades mitocondriales*.

2. MANEJO DEL FRACASO INTESTINAL ANTES DEL TRASPLANTE

Cualquiera que sea la causa del fracaso intestinal, su manejo comporta una serie de complicaciones, algunas de ellas derivadas de la enfermedad de base y otras del uso de la nutrición parenteral, que es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de este tipo de pacientes. La nutrición parenteral domiciliaria permite a los pacientes y sus familias una cierta normalización en la vida cotidiana con el beneficio psicológico consiguiente. No obstante, la nutrición parenteral (NP) prolongada precisa la prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de su uso como la sepsis, trombosis vasculares y hepatopatía. Tanto en el manejo de dichas complicaciones como en el seguimiento del proceso de adaptación es imprescindible un abordaje multidisciplinar. Este abordaje es deseable que se realice por medio de Unidades de Rehabilitación Intestinal cuyo equipo estaría integrado por gastroenterólogos, cirujanos pediátricos, nutricionistas, psicólogos y personal de enfermería entrenado en este tipo de patología y sería el más cualificado para evaluar la mejor estrategia terapéutica que incluiría el manejo médico, las posibles opciones quirúrgicas para mejorar las posibilidades de adaptación, la supervisión de la nutrición parenteral domiciliaria y su inclusión como candidato a trasplante en el momento adecuado, si es necesario. Asimismo, sería el encargado del manejo postrasplante.

a. CRITERIOS DE REMISIÓN A UNA UNIDAD DE REHABILITACIÓN INTESTINAL

La remisión precoz a una Unidad de Rehabilitación Intestinal (URI) ha demostrado ser un factor pronóstico de vital importancia (194-196). Actualmente no existe consenso sobre en qué momento se debe remitir un paciente para ser evaluado a una URI. Es evidente que aquellos pacientes prácticamente anentéricos con la certeza de una dependencia de NP de por vida, deben ser remitidos de manera inmediata, ya que en estos casos el trasplante intestinal resulta la única alternativa y deben ser incluidos lo antes posible como candidatos.

Otro grupo de pacientes son los que durante el proceso de adaptación han desarrollado complicaciones que los convierten en potenciales candidatos. Estas complicaciones que constituyen indicación de trasplante intestinal o hepatointestinal están claramente definidas (197, 198) y son:

- La pérdida de dos o más accesos vasculares profundos.
- Episodios recurrentes de sepsis por catéter (2 o más por año).
- Incapacidad para el manejo hidroelectrolítico.
- El desarrollo de hepatopatía asociada al fracaso intestinal y a la NP (Bilirrubina >7 o hipertensión portal).
- La existencia de otras complicaciones, como complicaciones renales.

Tabla 17. Criterios pediátricos de referencia a URI

Disfunción hepática significativa o alto riesgo de enfermedad hepática:
Recién nacidos pretérmino con resecciones intestinales masivas
Hiperbilirrubinemia (3-6 mg/dl) persistente
Problemas clínicos complejos:
Diagnóstico incierto
Posibilidad de precisar intervenciones como técnicas de alargamiento intestinal
Dificultad con los accesos venosos
Dificultades previas en mantener o colocar catéteres centrales
Trombosis venosas recurrentes o extensas
Sepsis por catéter frecuentes, especialmente si inicia disfunción hepática

La Tabla 17 resume los criterios de referencia a dichas unidades. La remisión tardía tiene consecuencias bien descritas; la esperanza de vida es menor de 6 meses cuando la hiperbilirrubinemia es superior a 12 mg/dl, menor de 8 semanas si hay varices y coagulopatía y sólo el 30% de los pacientes con cirrosis hepática sobreviven a los 12 meses (176, 199). El

retraso en la remisión junto con la escasez de donaciones condiciona una mortalidad en lista de espera de hasta 50-60% (200, 201).

Factores de riesgo

Existe otro gran grupo de pacientes en los que el uso de NP mientras se produce la adaptación y el manejo médico adecuado, a veces acompañado de procedimientos quirúrgicos, conduce a la autonomía digestiva. Por otra parte, la evolución de la enfermedad hepática asociada al fracaso intestinal, y la falta de donantes, más acusada aún en niños, son los factores fundamentales que influyen en la alta mortalidad del paciente en la lista de espera como candidato a trasplante. De hecho, un alto porcentaje de pacientes que son remitidos a estas URI ya presentan hepatopatía grave en el momento de la primera valoración, precisando trasplante combinado hepatointestinal (202). Los niños, además, desarrollan complicaciones hepáticas mucho más frecuentemente (199), mientras que los adultos tienden a tener más complicaciones vasculares.

Cómo identificar a este grupo de pacientes precozmente es un desafío en el momento actual y por ello es importante la remisión en el momento preciso a una unidad especializada. Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones que aconsejarían una valoración precoz y que se detallan en la Tabla 18 (197,199).

Tabla 18. Factores de riesgo para trasplante intestinal en niños con fracaso intestinal que aconsejan remisión precoz a URI

Resección inicial con intestino residual < 30 cm sin VIC

Discontinuidad ileocolónica

Trastornos hidroelectrolíticos de difícil manejo

Hiperbilirrubinemia >3-6 mg/dl persistente

Sepsis recurrentes

Pérdida de accesos venosos

Estos factores, junto al hecho de existir opciones diferentes al trasplante que deben ser evaluadas, hacen aconsejable que los pacientes sean manejados en las URI para disminuir el riesgo de complicaciones.

b. RECONSTRUCCIÓN QUIRÚRGICA AUTÓLOGA

En los primeros momentos, la cirugía en el intestino corto debe ir encaminada a preservar la mayor cantidad de intestino posible. Una vez estabilizado el paciente del insulto inicial, llega el momento en que se inicia la adaptación y, en ese momento, las medidas deben ir encaminadas a facilitarla. Dichas medidas son médicas, pero en ocasiones los pacientes pueden beneficiarse de procedimientos quirúrgicos.

Tabla 19. Técnicas de reconstrucción del intestino autólogo

Restablecimiento de la integridad del intestino remanente	Cierre de ostomías
	Cierre de fístulas
	Resolución posibles problemas residuales (estenosis...)
Enlentecimiento del tránsito	Construcción de válvulas
	Interposición segmentos antiperistálticos
	Interposición colónica
Alargamiento y disminución de calibre (enteroplastias)	Remodelación simple
	Alargamiento intestinal según técnica de Bianchi
	Enteroplastia seriada transversa (STEP)
Otros procedimientos	Técnica de Kimura (segmento intestinal aislado)
	Métodos de expansión intestinal

En estos casos, el objetivo primario de la cirugía en el intestino corto es incrementar la absorción de fluidos y nutrientes, mejorando el tránsito o aumentando la superficie de absorción, que conduciría hacia una disminución de los requerimientos de nutrición parenteral. En este sentido hay varias posibilidades con técnicas quirúrgicas dirigidas a intentar mejorar el rendimiento del intestino remanente por medio de diferentes medios (Tabla 19). Éstas técnicas son especialmente útiles en pacientes con función hepática demostrada en los que el riesgo de complicaciones quirúrgicas es menor que el beneficio que obtienen mejorando sus posibilidades de adaptación. Cuando los pacientes están afectados de una hepatopatía avanzada o con intestino remanente muy escaso o muy disfuncionante, es preferible optar por el trasplante intestinal.

Restablecimiento de la integridad del intestino remanente

La mejor forma de mejorar la función intestinal en los pacientes dependientes de nutrición parenteral es reclutar el intestino remanente desfuncionalizado y que potencialmente pueda ser utilizado. Esto se consigue cerrando las *ostomías o las fístulas enterocutáneas* existentes. En los pacientes afectados de atresia intestinal debe descartarse la existencia de otras *zonas estenóticas* en el intestino remanente. La utilización de sondas con balón a través del intestino remanente intraoperatoriamente puede poner de manifiesto zonas con compromiso al paso que han podido pasar inadvertidas en el estudio radiológico previo. La restauración de la continuidad intestinal debe hacerse lo más precozmente posible, ya que, en general, presenta una baja morbi-mortalidad cuando la situación clínica del paciente es estable y mantiene una adecuada función hepática. La utilización del colon, cuando es posible, posibilita como hemos dicho la fermentación y utilización de los carbohidratos no absorbidos, lo que incrementa las posibilidades de retirada de la nutrición parenteral. Como complicaciones de la técnica cabe destacar la posibilidad de dehiscencia de la anastomosis y, dependiendo de tiempo que haya estado desfuncionalizado, puede haber trastornos funcionales transitorios en el intestino recién incorporado al tránsito digestivo.

Enlentecimiento del tránsito

Entre las técnicas encaminadas a enlentecer el tránsito está la construcción de *válvulas intestinales*. Intentan simular la función natural de la válvula ileocecal, tanto en su papel regulador de tránsito como en el de evitar el reflujo ileocecal y la contaminación intestinal. Existen una gran variedad de técnicas como las válvulas de intususcepción, válvulas tunelizadas submucosas o válvulas según la técnica de Georgeson (203). No obstante, la creación de válvulas exige el sacrificio de una longitud de intestino no despreciable y la utilización de un mecanismo subobstructivo a veces difícil de medir puede provocar cuadros obstructivos y enterocolitis que obligan a la retirada de las válvulas (204).

En los pacientes con suficiente intestino remanente, se ha sugerido la *interposición de segmentos antiperistálticos* como una medida eficaz para enlentecer el tiempo de tránsito. La generación de propulsión antiperistáltica frenaría el tránsito. Además la disrupción del plexo mientérico enlentecería la motilidad del intestino distal. Lógicamente el objetivo es, al igual que en el caso anterior, no llegar a provocar cuadros obstructivos. Para ello es deseable que la interposición se realice tan distalmente como sea posible. La longitud del segmento revertido también es un factor decisivo. Thompson y Rikkers sugirieron que la longitud media más efectiva de los segmentos a interponer es 10 cm para los adultos y 3 cm para los niños (205) . Longitudes más cortas podrían no ser efectivas y segmentos más largos pueden desencadenar cuadros obstructivos. Se han comunicado más de 50 pacientes a los que se les ha practicado esta técnica. Los resultados satisfactorios oscilan entre un 50 y un 80 % (206, 207).

La *interposición colónica* fue realizada por primera vez por Hutcher (208) en un intento de aprovechar la lenta motilidad del colon y su capacidad para absorber agua y electrolitos. En un primer momento la interposición se realizaba a nivel preeyunal e isoperistáltica, pero en la actualidad también se realizan a nivel preileal y antiperistáltica. Tiene la ventaja de no precisar el sacrificio de parte del intestino remanente y de que la longitud de colon traspuesto es menos crítica. Es además técnicamente sencillo y reversible. Algunos autores especulan con la posibilidad de que el colon interpuesto desarrolle la estructura y funciones correspondientes al intestino delgado (206). Se ha publicado el uso de esta técnica en 12 pacientes pediátricos (11 de ellos isoperistálticos). Todos los pacientes,

excepto uno, eran menores de un año. Las longitudes de segmentos interpuestos oscilaban entre 8 y 24 cm. De los 12 pacientes, 4 experimentaron alguna mejoría (31). En la actualidad, es una técnica escasamente utilizada.

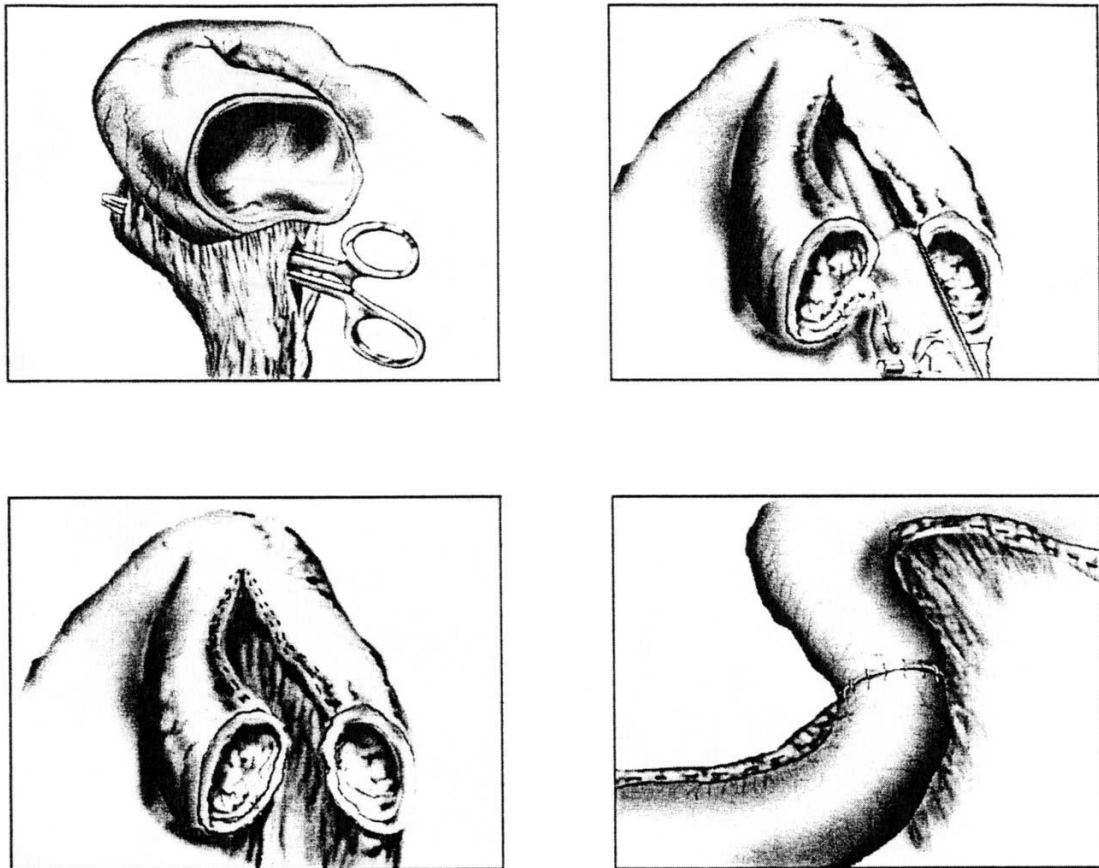
Enteroplastias

- La remodelación intestinal es beneficiosa a la hora de mejorar la motilidad intestinal y disminuir la estasis. Consiste en la sección longitudinal con resección de la porción antimesentérica de la zona dilatada. Esta técnica supone la pérdida de superficie potencialmente absortiva en la zona antimesentérica resecada, en un intestino funcionalmente comprometido. La plicatura trata de subsanar este inconveniente dejando la zona redundante invaginada. A cambio la dilatación tiene tendencia a recurrir, salvo que se reseque la muscular de la zona de la plicatura. Son técnicas reservadas a intestinos muy dilatados con seria repercusión en la motilidad intestinal y sobredesarrollo bacteriano o sepsis por traslocación de repetición, pero con longitud intestinal suficiente.

- Una variación de estas enteroplastias es el alargamiento intestinal según técnica de Bianchi (209) o enteroplastia y alargamiento longitudinal intestinal (LILT en inglés). Se trata de dividir el mesenterio en dos hojas preservando la vascularización en ambas (Figura 6). Esto permite la sección longitudinal del asa intestinal en dos mitades de una longitud que oscila entre los 10 y los 30 cm, desdoblándola y anastomosándolas isoperistálticamente. Las características de los pacientes potencialmente candidatos a sufrir una enteroplastia serían (31):

- Diámetro intestinal >3 cm
- Longitud de intestino residual >40 cm
- Longitud de intestino dilatado >20 cm
- Dependencia de nutrición parenteral
- Ausencia de fallo hepático

Figura 6. Técnica de Bianchi para alargamiento intestinal

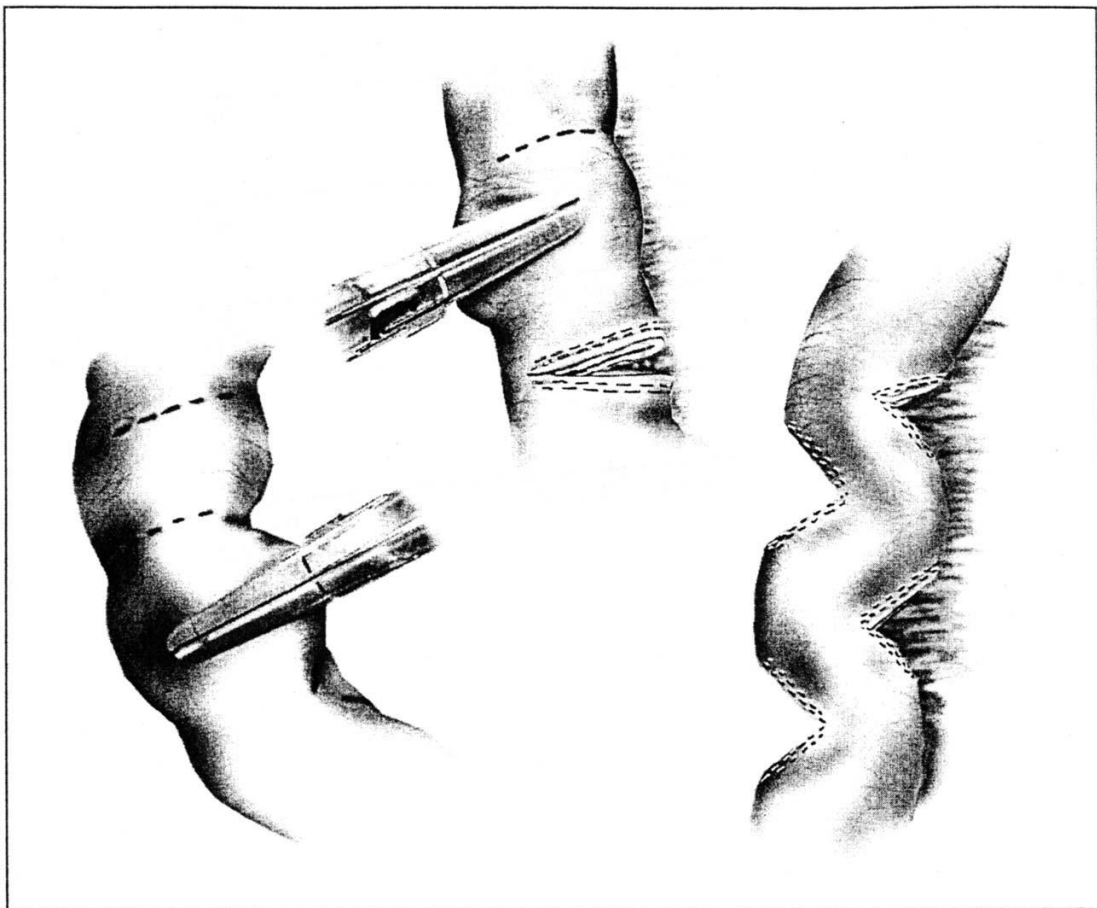


El intestino alargado tiene la mitad del calibre y el doble de longitud sin pérdida de la superficie absortiva. La motilidad, aunque sigue siendo irregular, habitualmente mejora sustancialmente, disminuyendo la estasis y el riesgo de sepsis. La mejora del tránsito y el aumento del tiempo de contacto del nutriente con la mucosa intestinal mejora las probabilidades de adaptación. Se describen complicaciones como estenosis en la zona de la anastomosis, fístulas o compromiso vascular con pérdida de una de las zonas desdobladas. La experiencia con esta técnica incluye a unos 110 pacientes pediátricos con una edad media de 1 año y una longitud intestinal inicial media de unos 45 cm. El alargamiento medio conseguido fue 25 cm. Esta intervención, con frecuencia va seguida de un íleo prolongado, pero hasta un 90 % presentan mejoría de la absorción a corto plazo, aunque a largo plazo los resultados no son tan prometedores, persistiendo la mejoría sólo en el 50% de los pacientes (206). La supervivencia global fue de 81 % (entre 48 y 100 % según las series dependiendo de la función hepática previa del paciente). La edad, las condiciones generales de los

pacientes en el momento del procedimiento y el grado de disfunción hepática son factores fundamentales en el éxito de la técnica.

- Otra técnica de alargamiento intestinal, más reciente, es la enteroplastia seriada transversa (STEP). Fue descrita por primera vez en modelos experimentales en 2003 por Kim et al (210). Se realiza por medio de un dispositivo que corta y grapa en cortes transversales que se realizan en el borde mesentérico y antimesentérico de forma alternante (Figura 7).

Figura 7. Enteroplastia seriada transversa (STEP)



La distancia entre los cortes viene determinada por el calibre normal del intestino del paciente y oscila entre 1 y 2,5 cm. Esta técnica también produce un alargamiento intestinal sin pérdida de superficie mucosa. Algunos estudios demuestran un aumento de la capacidad absortiva (medida por medio del test de la D-Xilosa) y de la masa enterocitaria (aumento de

la citrulina plasmática) tras este procedimiento (211). Se supone que estos fenómenos se producen por la disminución del sobredesarrollo bacteriano con restauración de la integridad de la barrera mucosa.

Al contrario que en la técnica de Bianchi, un tercio de las series descritas son en adultos aunque se ha realizado con éxito incluso en neonatos. La serie pediátrica más larga incluye a 16 pacientes (212). En esta serie no hubo mortalidad, la complicación más frecuente fue la bacteriemia asociada a catéter y un 38% pudieron abandonar la nutrición parenteral. También se produjeron sangrados digestivos en un 19 %. Aunque los resultados son prometedores, las series son aún demasiado cortas para sacar conclusiones. En la actualidad existe un registro de STEPs aunque agrupa pacientes muy heterogéneos, niños y adultos. El primer informe incluye 38 pacientes, niños y adultos, de 19 centros en 3 países (213). Las complicaciones fueron escasas y los resultados prometedores, pero debemos esperar a disponer de series más largas.

Una de las complicaciones descritas tras la realización, tanto de la técnica de Bianchi como de STEP, es la redilatación. En estos casos es posible la reintervención. Andrés et al describen una serie de 16 procedimientos en 14 pacientes que previamente habían sufrido una de las dos técnicas descritas (214). Dos de los pacientes fueron intervenidos en tres ocasiones. La supervivencia del grupo fue del 100 %. El 43 % de los pacientes abandonaron la nutrición parenteral después de la segunda STEP. Las complicaciones descritas (28% de los pacientes) incluyen estenosis e infecciones de la vía central.

El candidato ideal para someterse a una técnica de alargamiento sería el que presenta una importante dilatación de asas que le provoca sobredesarrollo bacteriano con diarrea o bacteriemia recurrente y que le interfieren en su posibilidad de abandonar la nutrición parenteral. Pueden realizarse en pacientes con ictericia, siempre que conserven la función hepática y no presenten signos de hipertensión portal. Aunque no hay una longitud mínima de intestino residual establecida para beneficiarse de estos procedimientos, es poco probable que se beneficien de éstas los pacientes con longitudes menores de 15 cm, especialmente después de los primeros meses de vida.

En cuanto a los resultados comparativos de ambas técnicas son muy similares, aunque parece que la técnica de Bianchi tendría un mayor índice de éxitos (55% vs 48%)

(215, 216) a la hora de evaluar el abandono de la nutrición parenteral. Por ello, la enteroplastia tipo Bianchi estaría indicada en los pacientes con peor pronóstico, es decir, los de intestino remanente más corto en los que podría realizarse STEP posteriormente (217). Otros en cambio se inclinan por la STEP a la hora de valorar los resultados (215). Las diferencias en cualquier caso han sido pequeñas y ningún estudio ha demostrado diferencias significativas en términos de supervivencia. En cuanto a seguridad tampoco hay datos concluyentes. Según algunas revisiones la STEP tendría un ligero mayor índice de complicaciones (216), mientras que en otras (más numerosas) sería la técnica de Bianchi la que llevaría asociados más riesgos quirúrgicos (215), hecho que tendría relación con la ausencia de manipulación del lecho vascular y la ausencia de anastomosis en el STEP. Los pacientes con hepatopatía avanzada, no son subsidiarios de reconstrucción autóloga dada la alta tasa de incidencia de complicaciones, por lo que son potenciales candidatos a trasplante intestinal.

En resumen (218), la enteroplastia según técnica de Bianchi parece tener como posibles ventajas la mayor tasa de éxitos de abandono de la nutrición parenteral (aunque sin repercusión en la supervivencia) y menor índice de redilataciones tras el procedimiento. Como inconveniente precisa un intestino remanente de al menos 20-40 cm, mayor índice de complicaciones posquirúrgicas como necrosis intestinal, perforación, fistulización, etc, alargamiento máximo de 2 veces la longitud inicial e imposibilidad de repetir el procedimiento. Por su parte la STEP tendría como ventajas el poder realizarse sobre cualquier longitud de intestino remanente (incluso duodeno), alargamientos de hasta 2,2 veces la longitud inicial, posibilidad de repetir el procedimiento y menos complicaciones postquirúrgicas, excepto el sangrado digestivo (más frecuente en esta técnica). Como desventajas menor porcentaje de éxitos de abandono de nutrición parenteral y mayor tasa de redilataciones.

Otras técnicas

La *técnica de Kimura* (219) o del segmento intestinal aislado consiste en aportar vascularización al borde antimesentérico de la zona dilatada. Posteriormente se realiza un corte longitudinal y se reseca el segmento antimesentérico anastomosándolo

isoperistálticamente. El segmento que previamente era antimesentérico queda aislado de la circulación portal y mesentérica, recibiendo la vascularización de la pared abdominal, de la circulación hepática, de la colónica, etc.

La *expansión intestinal* fue introducida por Georgeson et al (220) como preparación a la realización de un alargamiento intestinal. Consiste en la construcción de una válvula lo suficientemente obstructiva como para provocar la dilatación del intestino precedente, pero no lo bastante como para producir sintomatología. Posteriormente, una vez producida la dilatación, se realiza una enteroplastia tipo Bianchi o STEP. Tiene la desventaja de precisar el sacrificio de una porción de intestino remanente en la construcción de la válvula. Además resulta difícil de regular el grado de obstrucción preciso. Otros autores han adoptado el modelo de Georgeson, pero colocando una sonda que comunicaría la zona dilatada con el colon a través de un trayecto en la pared abdominal. De esta forma se provocarían cuadros obstructivos intermitentes para provocar la dilatación, pero de forma controlada (204).

Por último, las *técnicas de ingeniería tisular* tratan de sintetizar tejido intestinal a partir de explantes cultivados o de células madre. No obstante, de momento se encuentran en fase de experimentación.

c. SOPORTE NUTRICIONAL PARENTERAL

Como hemos visto hasta ahora, el tratamiento del fracaso intestinal implica el uso en mayor o menor proporción de alimentación parenteral de forma transitoria o a largo plazo. De manera que la nutrición parenteral es el patrón de oro en el tratamiento del fracaso intestinal.

Antecedentes históricos

El soporte nutricional intravenoso fue introducido en la década de los 30. Shohl et al (221) demostraron que se podía obtener un balance nitrogenado positivo mediante la infusión de glucosa y un hidrolizado proteico en pacientes pediátricos. Posteriormente se realizaron varios intentos para intentar evitar los efectos de la osmolaridad en los accesos venosos periféricos y las reacciones alérgicas. En los años 70 se empezaron a usar los accesos venosos centrales y este hecho, junto con el desarrollo de infusiones lipídicas seguras

(Intralipid®), hizo que la nutrición parenteral alcanzara un mayor uso. El logro de soluciones de aminoácidos no alergénicos en los 80 y la incorporación de los elementos traza y las vitaminas terminaron de perfeccionar la composición de la nutrición parenteral hasta convertirse en lo que es actualmente.

Requerimientos nutricionales

No es objeto de este trabajo analizar las necesidades calóricas y de los distintos principios inmediatos. Como referencia se dan las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) y de la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) (222).

- Los requerimientos calóricos se pueden calcular por diferentes medios. Primero hay que definir varios conceptos. El *gasto metabólico basal* (GMB) es el gasto energético de un individuo encamado en un ambiente térmicamente neutro después de 12-18 horas de ayuno determinada al despertarse, pero antes de iniciar la actividad. Es el reflejo de las necesidades calóricas vitales. El *gasto energético en reposo* (GER) es el gasto de una persona en reposo en ambiente térmico neutro. El cálculo del GMB y el GER no difieren más del 10% y en la práctica se utiliza el GER.

Tabla 20. Ecuaciones para el cálculo del gasto energético en niños de 0-3 años

FUENTE	SEXO	ECUACIÓN
OMS	VARÓN	$GER = 60,9 \times \text{Peso (Kg)} - 54$
	MUJER	$GER = 61 \times \text{Peso (Kg)} - 51$
SCHOFIELD (PESO)	VARÓN	$GMB = 59,48 \times \text{Peso (Kg)} - 30,33$
	MUJER	$GMB = 58,29 \times \text{Peso (Kg)} - 31,05$
SCHOFIELD (PESO y TALLA)	VARÓN	$GMB = 0,167 \times \text{Peso (Kg)} + 1517,4 \times \text{Talla (m)} - 617,6$
	MUJER	$GMB = 16,25 \times \text{Peso (Kg)} + 1023,2 \times \text{Talla (m)} - 413,5$
HARRIS-BENEDICT	VARÓN	$GER = 66,47 + 13,75 \times \text{Peso (Kg)} + 5 \times \text{Talla (m)} - 6,76 \times \text{edad (a)}$
	MUJER	$GER = 655,1 + 9,56 \times \text{Peso (Kg)} + 1,85 \times \text{Talla (m)} - 4,68 \times \text{edad (a)}$

La OMS emite unas recomendaciones basadas en la evaluación de miles de niños y que han demostrado ser válidas para niños mayores de un año. Estas recomendaciones se basan en el cálculo del GER mediante una fórmula matemática, que se multiplica por un factor para ajustar el gasto total, teniendo en cuenta la actividad, el gasto por termogénesis inducida por el alimento, factores de estrés y aumento de necesidades para recuperación de crecimiento (llamado "catch-up" en inglés).

En este sentido hay que aclarar que, en contra de lo supuesto, el gasto energético no está aumentado en el paciente críticamente enfermo y en el proceso post-quirúrgico (222, 223). En concreto, hay estudios que demuestran que el incremento de gasto energético que acompaña a los procesos quirúrgicos no dura más de 24 horas (224). En el caso de niños en nutrición parenteral domiciliaria el gasto energético es similar a los controles sanos. En las Tablas 20 y 21 se ofrecen varias fórmulas para el cálculo del GER o GMB incluyendo la de la OMS (222). Todas las fórmulas tienden a ser inexactas en pacientes crónicamente enfermos. De las cuatro, la de Schofield de peso y talla ha demostrado ser la mejor (225).

Tabla 21. Ecuaciones para el cálculo del gasto energético en niños de 3-10 años

FUENTE	SEXO	ECUACIÓN
OMS	VARÓN	$GER = 22,7 \times \text{Peso (Kg)} + 495$
	MUJER	$GER = 22,4 \times \text{Peso (Kg)} + 499$
SCHOFIELD (PESO)	VARÓN	$GMB = 22,7 \times \text{Peso (Kg)} + 505$
	MUJER	$GMB = 20,3 \times \text{Peso (Kg)} + 486$
SCHOFIELD (PESO y TALLA)	VARÓN	$GMB = 19,6 \times \text{Peso (Kg)} + 130,3 \times \text{Talla (m)} + 414,9$
	MUJER	$GMB = 16,97 \times \text{Peso (Kg)} + 161,8 \times \text{Talla (m)} + 371,2$
HARRIS-BENEDICT	VARÓN	$GER = 66,47 + 13,75 \times \text{Peso (Kg)} + 5 \times \text{Talla (m)} - 6,76 \times \text{edad (a)}$
	MUJER	$GER = 655,1 + 9,56 \times \text{Peso (Kg)} + 1,85 \times \text{Talla (m)} - 4,68 \times \text{edad (a)}$

La calorimetría indirecta es otra forma de calcular las necesidades calóricas. La calorimetría indirecta se basa en la proporcionalidad que existe entre el consumo de oxígeno

(O₂) y la producción de dióxido de carbono (CO₂). Es posible determinar el costo energético de una actividad específica estimando el consumo de oxígeno del sujeto por un período determinado mientras la lleva a cabo.

- Los hidratos de carbono son uno de los más importantes recursos energéticos parenterales. Se aporta en forma de D-glucosa (dextrosa). Su aporte calórico es de 3,4 Kcal/g frente a las 4 Kcal de la glucosa oral y su osmolaridad es alta, no aconsejándose la infusión de soluciones con más del 10% de concentración por vías periféricas por favorecer la aparición de flebitis. Su uso en cantidades que excedan la capacidad de oxidación del organismo favorece la lipogénesis y con ello la esteatosis hepática. También favorece la retención hídrica y de carbónico, sobre todo si existen alteraciones respiratorias asociadas, y altera el metabolismo proteico. La proporción lípidos/hidratos de carbono no está bien definida, pero en general se aconseja que la glucosa aporte el 60-75% de las calorías no proteicas. Las tasas de infusión recomendadas oscilan entre 5-12 mg/kg/min en neonatos y 2-5 mg/kg/min en niños mayores y adolescentes. En pacientes críticos no debe exceder los 5 mg/kg/min. Esto es especialmente importante si se realiza ciclado, aconsejándose en ese caso no superar los 20 mg/kg/min (1,2 g/kg/h) (222) y con ascensos y descensos progresivos para evitar cambios bruscos de glucemia. Hay que controlar las cifras de glucemia, ya que la hiperglucemia se asocia a un mayor riesgo de infección en pacientes críticos adultos (226), utilizando insulina en los casos en que sea preciso. En la tabla 22 se resumen las recomendaciones en el aporte de principios inmediatos.

Tabla 22. Recomendaciones de composición de soluciones de nutrición parenteral en principios inmediatos (222)

PRINCIPIO INMEDIATO	RECOMENDACIONES
HIDRATOS DE CARBONO	3-18 g/k/d (2-12 mg/k/min)
PROTEÍNAS	1-3,5 g/k/d
LÍPIDOS	2-3,5 g/k/d

- El aporte proteico se realiza por medio de soluciones cristalinas puras de aminoácidos. Esto ha hecho que disminuya la frecuente aparición de hiperamoniemia y déficit de utilización del nitrógeno que ocurría con las antiguas soluciones a base de hidrolizados proteicos. Dentro de los aminoácidos, existe un grupo denominado aminoácidos esenciales que, frente a los no esenciales, deben ser aportados por no ser posible su síntesis endógena. Existe otro grupo llamado esenciales condicionados que corresponden a un grupo que, en determinadas circunstancias (inmadurez), se convierten en esenciales (cisteína, tirosina, etc.). Las necesidades de cada aminoácido varían con la edad. Por ello, el uso de fórmulas específicas para niños, en concreto recién nacidos y prematuros, ha hecho también que el aprovechamiento sea mejor y la ganancia ponderal mayor. Las necesidades de aminoácidos parenterales son menores que por vía enteral, debido al uso que hace el propio enterocito de las proteínas de la dieta, y oscilan entre 2-3,5 g/k/día durante en primer año de vida, siendo mayores las necesidades en el prematuro. Posteriormente oscilan entre 1-2 g/kg/día (ver Tabla 23). Se aconseja una proporción de calorías no proteicas/gramos de nitrógeno de 150-200 para promover el uso eficiente de la proteína y no utilizar la proteína como recurso energético (227). Cuando la función renal y la hidratación es normal un nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) < 5 mg/dL traduce un aporte proteico insuficiente. En cambio, si éste es > 20 mg/dL refleja un aporte excesivo (223). Se aconseja mantener estos niveles entre 10-15 mg/dL.

Tabla 23. Aportes de aminoácidos parenterales recomendados (222)

EDAD	RECOMENDACIONES
PRETÉRMINO	1,5-4 g/k/d
RECIÉN NACIDO A TÉRMINO	1,5-3 g/k/d
2º MES-3 ^{er} AÑO DE VIDA	1-2,5 g/k/d
3 ^{er} - 18º AÑO DE VIDA	1-2 g/k/d

Aunque tradicionalmente se ha realizado una introducción progresiva de la cantidad de aminoácidos, no existe evidencia científica de los beneficios de esta técnica.

Se han recomendado suplementos de distintos aminoácidos en base a un supuesto beneficio, disminuyendo los efectos adversos de la NP. Los estudios que evalúan el efecto de la suplementación con *glutamina* en las soluciones de nutrición parenteral, arrojan resultados contradictorios. Por una parte en algunos estudios en animales parece disminuir el efecto de los episodios sépticos sobre la función hepática (228), mejorar la inmunidad intestinal (229) y reducir la permeabilidad intestinal disminuyendo los episodios de traslocación bacteriana (230). Por otra parte, en estudios hechos en pretérminos, no se ha demostrado ningún efecto sobre la mortalidad, tolerancia a la alimentación enteral, incidencia de enterocolitis necrotizante o ganancia ponderal (231, 232). No hay datos disponibles en niños mayores. Tampoco hay evidencias de un beneficio en la suplementación con *taurina* (222).

- Los lípidos forman parte integral de la nutrición parenteral. Son un aporte concentrado de calorías (los ácidos grasos tienen unas 9 Kcal/g, aunque los preparados lipídicos tienen un aporte algo mayor por su contenido en glicerol) y previenen la aparición de déficit de ácidos grasos esenciales. Para prevenir éste déficit es suficiente suministrar 2-4 % del aporte calórico total en forma de grasa (1-2 % de ácido linoleico), pero se aconseja que aporten el 30-40% de las kilocalorías no proteicas. Poseen además escasa osmolaridad lo que los hace más adecuados para ser infundidos por vías periféricas. Deben ser administrados mediante sistemas de protección frente a la luz y se aconseja iniciar su administración de forma precoz, no más tarde del tercer día de vida en el caso de los neonatos. No obstante, existen datos que sugieren vigilar los potenciales efectos secundarios de estas soluciones en grandes prematuros (<800 g de peso).

Son mejor tolerados cuando la infusión se realiza durante 24 horas, ya que el aclaramiento plasmático depende de la actividad de la lipoproteín-lipasa endotelial que es saturada cuando las velocidades de infusión son mayores de 0,15 g/kg/h. En el caso de los recién nacidos y sobre todo los pretérminos este efecto es más evidente, por lo que habitualmente es necesaria la infusión continua, ya que en caso contrario es muy frecuente

la hiperlipidemia. No se ha demostrado que los incrementos graduales en la velocidad de infusión de los lípidos mejoren su tolerancia (222).

Para la óptima oxidación de los lípidos es necesaria la *carnitina*. Las soluciones que se usan actualmente no la llevan, pero contienen los precursores necesarios para su síntesis endógena. No hay evidencia de que los suplementos de carnitina en las soluciones parenterales mejoren la tolerancia de los lípidos en el neonato (233).

Las fórmulas lipídicas suelen utilizarse al 20 % porque parece asociarse a un mejor aclaramiento plasmático de los triglicéridos que las soluciones al 10 %. Se cree que esto es debido a tener menor relación fosfolípidos/triglicéridos, ya que parece que los fosfolípidos inhiben la lipoproteín-lipasa. Este efecto es más evidente en prematuros y en pacientes malnutridos en los que los niveles de la enzima están descendidos. Otros factores que pueden contribuir al ascenso de los niveles de triglicéridos es el uso de determinados fármacos como corticoides o anfotericina B liposomal y la disfunción orgánica (fundamentalmente hepática y renal). Los niveles de triglicéridos deben ser medidos 4 horas después de haber alcanzado el nivel de máxima infusión, ya que es el momento en que hay más riesgo para desarrollar hipertrigliceridemia (223). La administración de *heparina* disminuye los niveles de triglicéridos por incremento en la actividad de la lipoprotein-lipasa, pero no modifica las tasas de oxidación de ácidos grasos, ya que incrementa la tasa de ácidos grasos libres por encima de la capacidad de manejo de los mismos por parte del paciente, produciéndose una peroxidación de los mismos con formación de radicales libres.

No existen unos niveles bien establecidos de triglicéridos que se consideren indicación de disminuir los aportes. Se ha hablado del *síndrome de sobrecarga grasa* que consiste fundamentalmente en trastornos de la función pulmonar con alteración de la difusión y oxigenación secundaria a cambios vasculares por acción de las prostaglandinas procedentes de los ácidos grasos poliinsaturados de la solución parenteral, hepatopatía y trombocitopenia. Los estudios realizados para demostrar los efectos de este síndrome son contradictorios, pero en estudios realizados en pretérminos con infusiones intravenosas de lípidos a velocidad normal no parecen alterar la oxigenación (234) y tampoco parece probable que provoquen trombocitopenia. También se ha especulado con la posibilidad de que las emulsiones grasas favorezcan las infecciones, pero los estudios sobre el efecto en la

inmunidad tampoco son concluyentes. Por ello y hasta nuevos estudios que aconsejen otras medidas, en el momento actual, la Asociación Americana de Gastroenterología aconseja suspender la administración de soluciones lipídicas si los niveles de triglicéridos superan los 400 mg/dL en adultos y niños mayores (235). En el caso de los niños más pequeños la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) aconseja disminuir su aporte cuando los niveles superan los 250 mg/dL (222). La disfunción hepática o pancreática no son contraindicaciones para el uso de estas soluciones, aunque en caso de colestasis progresiva no relacionada con proceso intercurrente puede ser beneficiosa la disminución transitoria en los aportes de lípidos. Por otra parte, los ácidos grasos libres compiten con la bilirrubina por la albúmina, por lo que unos niveles altos de éstos pueden incrementar el riesgo de toxicidad del sistema nervioso central (SNC) por parte de la bilirrubina, especialmente en prematuros.

Tradicionalmente se han venido utilizando dos *tipos de soluciones*: las compuestas por triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga (LCT) obtenidos de aceite de soja (Intralipid®) o de soja y oliva (Clinoleic®) y las que contienen mezcla de LCT y ácidos grasos de cadena media (MCT) (Lipofundina®). La ventaja de las soluciones de MCT es que no se depositan en el hígado ni en el tejido adiposo y se hidrolizan y sufren betaoxidación sin utilizar el sistema enzimático de la carnitina (227). No obstante, existen estudios que muestran una mayor mortalidad y toxicidad en el sistema nervioso central en animales. Aunque inicialmente se pensó que las fórmulas que contenían MCT podrían presentar ventajas en el aclaramiento lipídico en los prematuros y en fases de estrés, este hecho no pudo ser demostrado. Actualmente se utilizan en soluciones mixtas. En el momento actual, no existe evidencia que apoye la recomendación de uso de soluciones de LCT frente a las de MCT/LCT o viceversa (222), aunque parece que en el caso de los neonatos el uso de soluciones a base de soja exclusivamente (Intralipid®), con gran contenido en ácidos grasos poliinsaturados y pobres en α -tocoferol, podrían producir unas mayores tasas de peroxidación. Este hecho junto a la presencia de fitosteroles haría este preparado menos aconsejable.

Recientemente han aparecido en el mercado español *nuevas emulsiones lipídicas* que contienen ácidos grasos omega 3 obtenidos de aceite de pescado. Al parecer estas

fórmulas tendrían un efecto hepatoprotector frente a la enfermedad hepática asociada a fracaso intestinal. En algunos estudios se ha demostrado una disminución en las cifras de bilirrubina y reversión de la hepatopatía al utilizar emulsiones con aceite de pescado en la nutrición parenteral (236, 237). Este efecto podría ser debido a la ausencia de fitosteroles en las fórmulas de aceite con omega 3. Los fitosteroles han demostrado dificultar la secreción biliar y son hepatotóxicos. Además, las fórmulas tradicionales ricas en omega 6, tendrían un efecto estimulante de los procesos inflamatorios hepáticos por ser precursores del ácido araquidónico, que a su vez es la fuente de síntesis de potentes mediadores inflamatorios (238). La sustitución de estos ácidos grasos por omega 3 atenuaría la presencia de estos mediadores, disminuyendo la respuesta inflamatoria. Por otra parte, son fórmulas ricas en vitamina E, con efecto antioxidante, lo que podría incrementar el efecto hepatoprotector (239). En España existen comercializadas dos fórmulas que contienen en su composición aceite de pescado en proporciones diferentes. En Estados Unidos sólo disponen de una fórmula que no existe en nuestro país, Omegaven[®], compuesta de forma exclusiva por aceite de pescado. Inicialmente no fue pensada por el fabricante para ser usada de forma exclusiva por el riesgo de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales, definido como una relación de triene/tetraene en sangre >0,2 (>0,5 según otros estudios). En los casos publicados en que se ha utilizado de forma exclusiva no ha mostrado efectos secundarios relevantes (240, 241), pero no hay ensayos controlados que permitan obtener conclusiones sobre el beneficio y la seguridad de los preparados únicamente a base de este aceite. En la Tabla 24 se exponen las fórmulas lipídicas más utilizadas en pediatría.

Tabla 24. Composición de las emulsiones lipídicas utilizadas en pediatría

g/litro	INTRALIPID [®] 20%	LIPOFUNDINA [®] 20%	CLINOLEIC [®] 20%	SMOF [®] 20%	LIPOPLUS [®] 20%	OMEGAVEN ^{®1} 10%
ACEITE SOJA (LCT)	200	100	40	60	80	0
ACEITE OLIVA (LCT)	0	0	160	50	0	0
ACEITE COCO (MCT)	0	100	0	60	100	0
ACEITE PESCADO (omega 3)	0	0	0	30	20	100

¹: No disponible en España.

Aunque los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores, los estudios están basados en la disminución de los parámetros de colestasis (bilirrubina fundamentalmente). Hay sin embargo estudios que muestran la persistencia y, a veces, la progresión de la fibrosis hepática a pesar de la normalización de las cifras de bilirrubina en pacientes que habían recibido soluciones de aceite de pescado (242-244). Por otra parte, la mayor parte de los estudios utilizan dosis de 1 gr/kg, menor que la utilizada con los otros tipos de preparados (236, 237, 245), dosis que en principio es insuficiente para mantener un adecuado aporte calórico, aunque según otros autores sí lo sería por tener un mayor aprovechamiento calórico (246). Por otra parte, hay pocos trabajos que describan mejoría histológica en relación al uso de aceite de pescado. Hay incluso tres que describen empeoramiento histológico a pesar de la normalización de las cifras de bilirrubina (242-244). En conclusión, son necesarios más estudios para hacer recomendaciones sobre el uso de estos preparados (247).

- En cuanto a las necesidades de líquidos y electrolitos, ya se ha abordado en otro capítulo. Las necesidades deben ser individualizadas, ya que, según la patología de base, pueden estar muy aumentadas como en el caso de grandes resecciones intestinales. Mención especial merece el manejo del metabolismo fosfocálcico. Los requerimientos de fósforo y calcio varían mucho con la edad y son mucho mayores en pretérmino que en recién nacidos a término y en éstos más que en niños mayores y adultos. Por ello, es especialmente importante vigilar que los aportes sean adecuados. Los niveles de calcio sanguíneos se mantienen a costa de movilizar el calcio óseo, por lo que una calcemia normal no asegura unos aportes adecuados (227). Es más fiable monitorizar los niveles de fósforo y de fosfatasa alcalina para detectar lo más precozmente posible signos sugestivos de raquitismo. Por otra parte, los aportes de estos elementos están limitados por la estabilidad de la solución, fundamentalmente por el pH de la solución de aminoácidos. En el caso de Trophamine[®], solución frecuentemente utilizada en el neonato, su bajo pH admite mayores concentraciones de calcio y fósforo, en un grupo de edad con mayores necesidades. A pesar de ello, en ocasiones no es posible alcanzar los niveles óptimos de calcio y fósforo en estos pacientes y no es posible administrar soluciones parenterales ternarias (soluciones que proporcionan aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos en la misma solución) y es

necesario aportar la grasa de forma separada por ser más estable. En cuanto a la relación calcio/fósforo, se considera una relación 1,3-1,7:1 como la más fisiológica. También son necesarios suplementos de magnesio en una cuantía entre 0,1-0,2 mmol/Kg (2,5-5 mg/kg), según la edad.

- El hierro no es suministrado de forma habitual en las soluciones parenterales. La razón es que al evitar el filtro gastrointestinal, se pierde la protección frente a la sobrecarga férrica. Esta sobrecarga empeoraría la hepatopatía y alteraría la función inmune por estimular el crecimiento de bacterias patógenas oxidantes de hierro. Además facilita la replicación viral e inhibe el efecto bactericida de la lactoferrina y la lisozima (248, 249). Por otra parte, algunos preparados de hierro (hierro en forma de dextrano) pueden provocar reacciones anafilácticas y hacen que los preparados ternarios sean más inestables. No obstante, en general, son necesarios suplementos férricos (50-200 µg/Kg/d). Si los suplementos se administran por vía parenteral, deben monitorizarse cuidadosamente los niveles hemáticos.

Tabla 25. Requerimientos diarios de elementos traza (222)

ELEMENTO TRAZA	SUPLEMENTO REQUERIDO
CROMO	NO PRECISO
ALUMINIO	NO PRECISO
COBRE	20 µg/Kg/d
IODO	1 µg/d
MANGANESO	1 µg/Kg/d
MOLIBDENO	0,25 µg/Kg/d (máx 5 µg/d)
SELENIO	2-3 µg/Kg/d
ZINC	50- 500 µg/Kg/d (según edad)

- Los elementos traza son sustancias necesarias en cantidades mínimas para el normal crecimiento y desarrollo de los seres vivos. Dentro de éstos, el cromo, cobre, iodo, aluminio, manganeso, molibdeno, selenio y zinc son los más trascendentes para el ser

humano. Están implicados en la actividad de diversos enzimas y en reacciones inmunológicas.

El cromo y el aluminio, son contaminantes habituales de las soluciones de nutrición parenteral en cantidades suficientes como para que no sean necesarios suplementos. Hay que tener en cuenta que cantidades excesivas de éstos elementos pueden resultar tóxicas. Por otra parte, las preparaciones de oligoelementos más utilizadas no aportan, en general, las necesidades de zinc por lo que son necesarios suplementos específicos de este elemento. En la tabla 25 se resumen las recomendaciones de aportes de elementos traza.

- Ha habido pocas modificaciones respecto al aporte de vitaminas, desde las recomendaciones de la Asociación Americana de 1979 (250).

Tabla 26. Requerimientos diarios de vitaminas (222)

	LACTANTES (dosis/Kg/día)	NIÑOS (dosis/día)
VITAMINA A (µg)	150-300	150
VITAMINA D (µg)	0,8 (32 UI)	10 (400 UI)
VITAMINA E (mg)	2,8-3,5	7
VITAMINA K (µg)	10	200
ÁCIDO ASCÓRBICO (mg)	5-25	80
TIAMINA (mg)	0,35-0,50	1,2
RIBOFLAVINA (mg)	0,15-0,2	1,4
PIRIDOXINA (mg)	0,15-0,2	1
NIACINA (mg)	4-6,8	17
COBALAMINA (µg)	0,3	1
ÁCIDO PANTOTÉNICO (mg)	1-2	5
BIOTINA (µgr)	5-8	20
ÁCIDO FÓLICO (µgr)	56	140

Hasta la fecha, no están completamente establecidos los suplementos vitamínicos óptimos para niños y neonatos y no existe un preparado específico para prematuros. En la Tabla 26 se muestran los aportes recomendados basados en opiniones de expertos.

Las formulaciones de adulto no se aconsejan para niños debido a su contenido de polienglicol y aditivos con polisorbatos, utilizados para mejorar la solubilidad de las vitaminas liposolubles, que son potenciales tóxicos. En Europa, existen preparados alternativos al MVI pediátrico americano, como el Vitalipid®, que utiliza aceite de soja y fosfolípidos de huevo como emulsionante. Algunas vitaminas como la vitamina A pueden adherirse a los tubos y contenedores plásticos en presencia de la luz, por lo que los sistemas deben estar protegidos para garantizar un adecuado aporte. Esto es especialmente importante en el caso de los prematuros en los que se ha observado mayor incidencia de broncodisplasia pulmonar cuando los aportes de vitamina A eran bajos. En el caso de la vitamina E, se ha visto que una adecuada suplementación en el prematuro disminuye la incidencia de retinopatía y hemorragia intracraneal. Los preparados multivitamínicos utilizados actualmente son ricos en vitamina K, hasta 10 veces lo recomendado por vía oral. No obstante, no se han descrito efectos secundarios importantes. En el caso de las vitaminas hidrosolubles, su manejo es menos complejo ya que, con excepción de la vitamina B₁₂, no se almacenan, y su exceso se elimina por vía renal sin toxicidad relevante.

Complicaciones

Las complicaciones asociadas a la nutrición parenteral pueden dividirse en cuatro grupos: las asociadas al catéter central por la que es administrada, las derivadas de interacciones de las soluciones de nutrición parenteral con otras sustancias o fármacos, las metabólicas y las complicaciones asociadas de otros órganos.

- Dentro de las complicaciones derivadas del uso de catéteres centrales se incluyen las infecciones, obstrucciones, tromboembolismos y arrancamientos accidentales. Como hemos dicho, las soluciones de nutrición parenteral son administradas por catéteres centrales, ya que el uso de vías periféricas con soluciones con osmolaridad mayor de 600 mOsm/l provoca flebitis. Estas vías se obtienen canalizando la vena cava hasta las proximidades de la aurícula derecha. Esta canalización se consigue bien a través de una vía

periférica (catéter tipo Silástico) o, preferiblemente cuando se prevé un uso prolongado, mediante la canalización de un vaso central (yugular, subclavia, femorales...) y tunelizando un segmento del trayecto en el tejido celular subcutáneo, disminuyendo así el riesgo de infecciones (catéter tipo Broviac o Hickman). Otros accesos tipo Port-a-Cath son menos útiles en nutrición parenteral, ya que las punciones repetidas del reservorio a largo plazo lo deterioran. Tradicionalmente se ha preferido el acceso por vasos dependientes de la vena cava superior, ya que en adultos las venas femorales han mostrado mayor riesgo de infección. En niños esto no se ha demostrado, pero son más incómodas para la vida cotidiana y además la trombosis en estos casos tiene consecuencias más graves, por lo que también en niños se prefiere el uso de yugulares y subclavias. En neonatos, es frecuente el uso de catéteres umbilicales. Debe evitarse su canalización durante un tiempo superior a 2 semanas, ya que a partir de este momento aumenta significativamente el riesgo de complicaciones. Otras vías como los catéteres transhepáticos, intercostales, etc. son considerados de rescate en situaciones de pérdida de las vías tradicionales. Suelen utilizarse catéteres de una sola luz, dos a lo sumo, ya que el riesgo de infección aumenta cuantas más luces tiene el catéter.

Una vez canalizada la vía, hay que extremar su cuidado para disminuir las complicaciones. La zona de inserción debe ser limpiada con clorhexidina, mejor que con povidona o alcohol. En catéteres de corta duración (no tunelizados), a veces se usan impregnados con clohexidina o antibiótico. No parece haber diferencias entre la cobertura clásica y la de los films transparentes excepto que el punto de inserción sangre o supure, en ese caso es preferible evitar la cobertura plástica (251). La ventaja de la cobertura transparente es que permite la visualización del punto de inserción a fin de detectar signos de infección. Se aconseja el cambio de la cobertura de gasa cada 2 días y la del film transparente cada 7 días (252). Respecto a la inmersión o baño, algunos autores sostienen que no hay aumento del riesgo de infecciones (253), no obstante otros desaconsejan sumergir el catéter, prefiriendo el uso de la ducha (252), aunque estas recomendaciones van dirigidas a catéteres centrales sin precisar si son tunelizados o no.

Debe evitarse el uso de antibióticos tópicos porque favorece las infecciones fúngicas, la aparición de resistencias bacterianas y el deterioro de la superficie del catéter (252, 254).

No obstante se admite su uso en el caso de pacientes con catéteres de uso prolongado y múltiples episodios infecciosos, a pesar de tomar todas las medidas preventivas (252).

Dos medidas apuntan una cierta utilidad en la profilaxis de las infecciones del catéter. La *taurolidina* es un derivado de la taurina y con una amplia actividad bactericida frente a gram positivos y negativos y antifúngica. Fue utilizada por primera vez en 1993 (255). Parece prevenir la formación del biofilm en los catéteres de nueva inserción y lo reduce cuando ya se ha formado. Se utiliza en forma de solución al 2% combinado con citrato al 4% para prevenir la trombosis. No es un antibiótico y no se ha descrito la aparición de resistencias *in vitro*. Parece tener un buen perfil de seguridad con escasos efectos secundarios comunicados. Es compatible con otras medicaciones y con la nutrición parenteral. Se introduce en el catéter durante la pausa de la nutrición parenteral y, aunque el tiempo de uso no está bien establecido, 12 horas de cierre es una práctica habitual. Hay pocos estudios publicados y en su mayoría se trata de series cortas, con pocos ensayos controlados y randomizados. No obstante los resultados parecen ser prometedores con disminución de los episodios de sepsis por catéter (256-258). No hay seguridad en cuanto a la posibilidad de que incremente el riesgo de trombosis (256, 258). El sellado con *etanol* también parece ser eficaz para prevenir infecciones. Fue utilizado por primera vez en el 2003 en pacientes oncológicos (259, 260). Sólo hay estudios observacionales (261), pero parece un método económico, eficaz y seguro. Es preciso utilizarlo a una concentración mínima del 40% durante 4 horas para inhibir el crecimiento bacteriano, aunque en la práctica se utiliza al 70% por su disponibilidad. Se han comunicado casos de deterioro de los catéteres, como pérdida de la elasticidad y fragilidad o desprendimiento de pequeñas partículas de silicona, pero la rotura del catéter se produjo bajo fuerzas de estiramiento de más de 22 veces su longitud y el desprendimiento de partículas es de una significación clínica dudosa. Tampoco en este caso está bien determinado su efecto sobre la trombosis. Aunque está descrito un efecto anticoagulante del etanol, su eficacia no es comparable con la de la heparina. De hecho está descrito un incremento en el riesgo de trombosis venosas profundas y coagulación intravascular diseminada (262, 263).

En caso de aparición de fiebre debe obtenerse un hemocultivo e iniciar antibioterapia empírica si existe un alto grado de sospecha de bacteriemia asociada a catéter.

Posteriormente debe confirmarse la sensibilidad del germen mediante antibiograma. El origen más frecuente son los gérmenes que colonizan la piel (*Staphylococcus coagulasa* negativos el más frecuente) y las traslocaciones procedentes de la luz intestinal. La obtención simultánea de un hemocultivo semicuantitativo obtenido de una vía periférica y su comparación con el hemocultivo de vía central, ayudan a averiguar si el origen de la bacteriemia es el catéter central. Algunos gérmenes como algunos estafilococos, pseudomonas o cándidas producen una sustancia llamada "sustancia polimérica extracelular" que aumenta la adherencia del germen a los catéteres formando un "biofilm" al que se añaden cationes como el calcio, quedando el germen enclavado y pudiendo ser inaccesible a los mecanismos de defensa del huésped y al tratamiento antibiótico, por lo que en ocasiones es precisa la sustitución del catéter. Si el germen productor de la infección es un hongo, debe procederse a la retirada del catéter central, así como si la fiebre persiste tras 48 horas de tratamiento antibiótico.

La *oclusión del catéter*, otra complicación posible, puede deberse a la presencia de un trombo, el depósito de fosfato cálcico o de grasa. Habitualmente responde a la infusión de uroquinasa, etanol o ácido clorhídrico (estos últimos más efectivos si el depósito es de grasa o fármacos). Para intentar evitarlo hay que "lavar" la luz del catéter con suero salino después de cada infusión medicamentosa o extracción sanguínea.

Otra complicación frecuente del uso de vías centrales es la *trombosis*. Está descrita una frecuencia de entre 0,03 y 0,05 episodios por catéter y año (264). Para intentar prevenir la aparición de esta complicación se ha propuesto el uso de heparina, que une su acción anticoagulante al hecho de tener un posible efecto protector contra la infección por disminuir la adherencia bacteriana al catéter y la activación de la lipoproteín-lipasa que incrementaría la lipólisis, aunque sin efecto en la oxidación ni en la ganancia energética. No obstante, también se asocia a complicaciones como el riesgo de hemorragia, especialmente en neonatos, la inducción de plaquetopenia y osteoporosis y la desestabilización de los lípidos cuando se administra junto con calcio. Además numerosos estudios no han podido demostrar un beneficio en la disminución del riesgo de trombosis, por lo que en el momento actual no se aconseja su uso sistemático (222, 264), aunque algunas guías sí lo recomiendan (265). Cuando el catéter no sea utilizado de forma continua, sí se aconseja la infusión de solución

salina con 5-10 UI/ml de heparina u otros anticoagulantes 1 ó 2 veces por semana y en el caso de trombosis agudas se beneficiarían de tratamiento con fibrinolíticos. Una grave complicación de la trombosis es el tromboembolismo pulmonar. Ante una sintomatología compatible (dificultad respiratoria, dolor torácico, etc.) deben tomarse las medidas oportunas y establecer la posibilidad de tratamiento anticoagulante. Por otra parte, la presencia de trombos en la luz vascular favorece la colonización por gérmenes y la posterior bacteriemia.

Los *arrancamientos accidentales* son especialmente frecuentes en niños. La tunelización y posterior fibrosis del túnel es un mecanismo de protección. No obstante debe protegerse con coberturas apropiadas.

- En cuanto a las sustancias que pueden producir problemas de compatibilidad, la más importante es la *heparina*. Ya hemos dicho que su adición supone un riesgo de inestabilidad de la emulsión. También se han nombrado las mezclas binarias (incluyen hidratos de carbono, aminoácidos y electrolitos) y las ternarias que incluyen además los lípidos. En la medida de lo posible hay que intentar utilizar mezclas ternarias, ya que conllevan un menor riesgo de contaminación y facilitan el manejo de los sistemas al eliminarse una bomba. Esto es especialmente importante en el caso de los programas de nutrición parenteral domiciliaria, en el que son los padres los encargados del manejo del sistema. Hay que tener en cuenta que las infusiones binarias a veces se infunden en Y con los lípidos, por lo que se mezclan en la misma línea y pueden formar precipitados. En cualquier caso los preparados deben ser testados y utilizar siempre filtros entre 1,2-1,5 μ . Deben evitarse las infusiones simultáneas de medicaciones que no hayan demostrado ser compatibles con la solución de nutrición parenteral. En el caso de neonatos con hiperbilirrubinemia, deben evitarse además fármacos que desplacen a la bilirrubina de su unión a la albúmina.

- Dentro de las complicaciones metabólicas, el síndrome de realimentación es de los más frecuentes y potencialmente grave. Es el resultado de la infusión de soluciones con alto contenido calórico vía oral, enteral o parenteral a pacientes severamente malnutridos que han desarrollado cambios metabólicos reduciendo su metabolismo basal con el objetivo que permitir la supervivencia. Consiste en alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipopotasemia y a veces déficit

de tiamina. No se presenta mientras el aporte calórico no alcance los niveles necesarios para cubrir las necesidades basales, las necesarias para el normal crecimiento y las precisas para que se produzca el “catch up”. Las medidas necesarias para prevenir su aparición incluyen la restricción de agua y sodio y el aumento moderado y controlado de fósforo, magnesio y potasio, además de un inicio progresivo del apoyo nutricional.

- La afectación de otros órganos y sistemas incluye trastornos como la enfermedad ósea metabólica caracterizada por un descenso en la densidad mineral ósea de causa multifactorial, retraso del crecimiento o la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral que por su importancia merece un capítulo aparte.

Nutrición parenteral domiciliaria

Para los pacientes que precisan la administración de nutrición parenteral a largo plazo y en los que la administración de la misma es la única razón que les mantiene ingresados, se ha ideado la nutrición parenteral domiciliaria que mejora sustancialmente su calidad de vida. Además, complicaciones como la sepsis por catéter son menos frecuentes en pacientes ambulantes que ingresados (266). Los primeros pacientes incluidos en este tipo de programas, datan de la década de los 70 y en los últimos 20 años se ha adaptado a los niños. (227). Precisa un entrenamiento familiar y una estabilización previa del paciente desde el punto de vista hidroelectrolítico y metabólico. La Asociación Americana para la Nutrición Parenteral y Enteral publicó una guía con recomendaciones para el soporte parenteral domiciliar en 2002, posteriormente revisadas en 2009, a las que remitimos para más detalles sobre el tema (267, 268). No existe una edad mínima para entrar en el programa y muchos equipos incluyen niños menores de 6 meses. La duración media del entrenamiento familiar es de unas 2 semanas (269), aunque debe adaptarse a cada paciente y familia. El equipo responsable del entrenamiento debe ser multidisciplinar e incluir médicos, nutricionistas, enfermeras y otros profesionales que atiendan las diversas necesidades del paciente.

Habitualmente el soporte nutricional parenteral domiciliar, no suele recibirse durante 24 horas sino que se realiza un ciclado, es decir, deja varias horas libres de nutrición parenteral (habitualmente entre 8 y 12 horas, algo menos en el caso de niños más

pequeños). Este ciclado permite una cierta independencia y disminuye la progresión de la hepatopatía. Este beneficio se pierde cuando las cifras de bilirrubina son superiores a 20 mg/dl (270). El ascenso y descenso deben ser progresivos para evitar oscilaciones bruscas de la glucemia.

En cuanto al equipamiento debe incluir una bomba volumétrica con batería, que le permita una cierta autonomía y le proteja de cortes repentinos de flujo eléctrico, de fácil manejo y a la vez a “prueba de niños”. Deben suministrarse los fungibles y material necesario y filtros. En general se aconseja utilizar filtros de 1,2 μ cuando se utilizan soluciones ternarias o de 0,22 μ si la solución no contiene lípidos.

Los catéteres de una única luz no deben ser utilizados para extracciones, pero si se utilizan para evitar estrés al paciente, deben hacerse coincidir con el inicio o la retirada de la NP.

Tabla 27. Monitorización clínica y analítica para niños en nutrición parenteral domiciliaria (222)

INTERVALOS	VALORACIÓN CLÍNICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
CADA 1-3 MESES	Peso Talla Exploración física Valoración dieta	Hemograma Bioquímico (enzimas hepáticas) Estudio coagulación Metabolismo del hierro Zinc Función tiroidea
CADA 6 MESES-1 AÑO		Vitaminas liposolubles Eco abdominal (hepática) Densitometría

La composición de la solución, debe ser individualizada siguiendo las recomendaciones descritas previamente, adaptadas a la situación del paciente, como se preparan habitualmente mientras permanece ingresado. Existen fórmulas estándar para adultos, pero en el momento actual no hay ninguna disponible para niños. La estabilidad y caducidad de los preparados dependen de su composición. El seguimiento ambulatorio se realiza por el mismo equipo multidisciplinar encargado de la evaluación inicial del paciente afecto de fracaso intestinal. La periodicidad de las visitas debe estar adaptada a la situación y estabilidad de cada paciente. En la Tabla 27 se ofrece un esquema de monitorización en pacientes incluidos en el programa de nutrición parenteral domiciliaria.

Otro aspecto a valorar es el económico. La nutrición parenteral es una técnica costosa. En EEUU se calcula un coste de unos 100.000-150.000 dólares por paciente y año (271). Estudios coste-beneficio han mostrado un ahorro de hasta el 65% cuando la nutrición parenteral se recibe en el domicilio, el ahorro es más evidente cuanto mayor es la supervivencia (272, 273).

d. HEPATOPATÍA ASOCIADA AL FRACASO INTESTINAL

Clásicamente llamamos hepatopatía asociada a la nutrición parenteral (PNALD en inglés) a la disfunción hepática que se presenta en los pacientes que precisan nutrición parenteral de forma prolongada. Cuando esta hepatopatía se produce en el contexto de un cuadro de fracaso intestinal es preferible denominarlo como hepatopatía asociada a fracaso intestinal (IFALD en inglés), dado que en su etiología, aún no completamente conocida, intervienen factores distintos de la nutrición parenteral como las infecciones y la estasis intestinal. La disfunción hepática afecta hasta al 80 % de los pacientes que reciben nutrición parenteral y engloban una serie de alteraciones enumeradas en la Tabla 28. En la mayor parte de los casos se trata de alteraciones transitorias que desaparecen al retirar la nutrición parenteral, pero en otros casos se trata de una verdadera disfunción.

La IFALD afecta entre el 40 y 60 % de los niños que requieren NP prolongada. Se define como la elevación persistente (más de 2 semanas) de una o más pruebas de función

hepática (FA, GGT, AST, ALT) 1,5 veces por encima de los valores de normalidad sin otra causa que lo justifique (136, 275).

Tabla 28. Trastornos hepatobiliares asociados a la nutrición parenteral (274)

▪ Alteraciones en la enzimología hepática
▪ Colestasis
▪ Cirrosis
▪ Fallo hepático
▪ Carcinoma hepatocelular
▪ Colecistitis acalculosa
▪ Barro biliar
▪ Colelitiasis, colecistitis

La colestasis es la manifestación más frecuente en el niño, mientras que la esteatosis es la más frecuente en adultos. Además, el niño presenta una más rápida progresión de la hepatopatía hasta el fallo hepático y la hipertensión portal, esto hace pensar que la inmadurez hepática juega un papel importante en el desarrollo de IFALD. Ésta rápida progresión, junto con la escasez de donantes en la edad pediátrica, hacen que el fallo hepático sea la causa más frecuente de muerte en lista de espera para trasplante intestinal.

La etiología, como hemos dicho, no es del todo conocida. Inicialmente se pensó que se debía a alguna sustancia tóxica presente en las soluciones de nutrición parenteral o a la falta de algún nutriente esencial para la función hepática. Probablemente se deba a la interacción de muchos factores asociados a la enfermedad subyacente, componentes de la NP, episodios infecciosos, etc. (Ver Tabla 29).

Factores derivados del paciente

El *bajo peso* al nacimiento y la *prematuridad* son unos de los factores clave a la hora de desarrollar IFALD, probablemente en relación con una mayor inmadurez hepática y a una alteración de la circulación enterohepática de las sales biliares con una disminución en la

reserva de éstas. También la coexistencia de enterocolitis necrotizante y/o sepsis afecta negativamente (276).

El *sexo masculino* ha sido descrito como un factor de riesgo a la hora de desarrollar hepatopatía, probablemente en relación con factores genéticos y/o hormonales (277).

Tabla 29. Factores asociados con el desarrollo de IFALD (274)

FACTORES DEL PACIENTE	FACTORES DE LA ENFERMEDAD	FACTORES NUTRICIONALES
Bajo peso al nacimiento Prematuridad Sexo masculino Enf. hepática preexistente	Longitud intestino residual Dismotilidad intestinal Enf. residual (enf Crohn) Duración de ostomías Sobredesarrollo bacteriano Sepsis	Nutrición enteral: Falta de aporte enteral Malabsorción Nutrición parenteral: Duración de la NP Sobrealimentación Exceso de aporte de glucosa Exceso/defecto de aporte específico de aa Exceso de aportes lipídicos Fitosteroles

Factores derivados de la enfermedad

- La longitud intestinal remanente en el SIC es un factor muy importante en el desarrollo de IFALD en relación con la interrupción del circuito enterohepático de las sales biliares en el caso de resecciones ileales, el sobredesarrollo bacteriano en las resecciones de la VIC, falta de aportes enterales, etc. Algunos estudios encuentran menos hepatopatía cuando el colon está en continuidad (278). Este efecto podría deberse a factores neuroendocrinos, al metabolismo de la flora colónica y los ácidos grasos de cadena corta y su efecto sobre la resistencia a la insulina o a la capacidad absortiva del colon (279).

- Los trastornos de motilidad intestinal en la gastrosquisis o POIC con episodios obstructivos incrementan el riesgo en relación con alteraciones en la flora bacteriana intestinal y el desarrollo de colangitis y traslocaciones bacterianas.
- La sepsis en sí misma, favorece la aparición de colestasis. Se ha demostrado que los cuadros infecciosos como la sepsis por catéter o de origen digestivo provocan daño hepático directo en niños que no reciben nutrición parenteral (280, 281).

Factores nutricionales

- La ausencia de nutrición enteral parece ser un factor de riesgo importante a la hora de desarrollar IFALD (274). La alimentación enteral favorece la liberación de hormonas gastrointestinales (CCK, enteroglucagón, gastrina, motilina, GIP, secretina, etc) que mejoran la motilidad intestinal, el flujo biliar, el vaciamiento de la vesícula biliar y el normal desarrollo hepatobiliar. Además, la atrofia secundaria al ayuno altera la barrera mucosa favoreciendo la traslocación bacteriana y la sepsis que empeoran la hepatopatía.
- Parece haber una relación directa entre la duración de la nutrición parenteral y el desarrollo de hepatopatía (282, 283). Además, la composición de la nutrición parenteral influye en la velocidad a la que se desarrolla la IFALD. Un *exceso de aporte de hidratos de carbono* favorece la liberación de insulina y con ella la lipogénesis y la esteatosis. De la misma manera un *exceso de aportes de lípidos* también incrementa el riesgo de esteatosis. Ya se han comentado las diferentes soluciones de lípidos y sus efectos a nivel hepático. En el caso de los aminoácidos, si bien su exceso resulta lesivo para el hepatocito, también un aporte inadecuado puede ser perjudicial. El déficit de aporte de *taurina o cisteína*, que son esenciales en los neonatos por su incapacidad para sintetizarlos por inmadurez, puede producir disminución de la conjugación de la bilirrubina y disminución del flujo biliar, pero los suplementos no disminuyen la incidencia de colestasis (284). Las soluciones de aminoácidos usadas más frecuentemente no contienen *carnitina* en su composición, pero, a pesar de que la carnitina es necesaria para la oxidación de los ácidos grasos, su administración intravenosa no influye en el desarrollo de IFALD (285). El déficit de *colina* también se ha relacionado con la esteatosis hepática. Se han hecho estudios con suplementos orales de colina sin mostrar

beneficio en niños (286). Algunos estudios parecen demostrar una mejoría en los parámetros de función hepática con suplementos intravenosos de este aminoácido. En el momento actual no está comercializado ningún preparado intravenoso, no obstante está en marcha un estudio multicéntrico. Hay que tener en cuenta otros componentes tóxicos como fitosteroles, cromo o manganeso o el déficit de selenio o molibdeno que podrían favorecer la hepatopatía. El ciclado de la NP, como hemos dicho, ejerce un efecto hepatoprotector añadido a otras ventajas. Recientemente se ha descrito que el uso de sistemas que contienen PVC pueden incrementar el riesgo de hepatopatía (287), por lo que se aconseja el uso de sistemas libres de este material.

Histopatología

No hay hallazgos histológicos específicos de IFALD y se trata de un diagnóstico de exclusión de otras causas y en un contexto clínico. En adultos aparece una esteatosis periportal de forma precoz. En los niños, los cambios iniciales incluyen inflamación periportal, proliferación biliar ductal y fibrosis periportal con o sin infiltración grasa. Pueden aparecer focos de hematopoyesis extramedular. Si la agresión persiste se produce un incremento en la lesión con la aparición de fibrosis en puente. El escalón final con el desarrollo de cirrosis está asociado a una esperanza de vida de unos 6 meses (199).

Clínica

Inicialmente, la disfunción hepática es asintomática. Con frecuencia se hace evidente con la aparición de ictericia durante un episodio séptico. En los primeros momentos la hiperbilirrubinemia remite tras la resolución del cuadro, pero después, de forma progresiva, se mantiene por encima de la normalidad de forma continua. Varios estudios demuestran que hiperbilirrubinemias mantenidas >12 mg/dl se asocian a un peor pronóstico (288, 289). No obstante puede desarrollarse disfunción hepática con fibrosis e hipertensión portal sin ictericia llamativa. En estos casos aparece esplenomegalia, pero las varices esofágicas son raras incluso cuando la hepatopatía está muy avanzada. En adultos la disfunción es generalmente asintomática y la aparición de ictericia es un signo tardío (290). En la tabla 30 se muestran los hallazgos asociados a IFALD.

Tabla 30. Hallazgos clínicos e histológicos en IFALD (291)

	PRECOZ	ESTABLECIDA	TARDÍA
CLÍNICA	Hepatomegalia leve	Ictericia franca Esplenomegalia Retraso madurativo	Ictericia intensa Importante hepatoesplenomegalia Ascitis, sangrado digestivo...
HALLAZGOS ANALÍTICOS	↑ FA y GGT x 1,5	Bilirrubina 3-6 mg/dl ↑ FA y GGT x 2-8 ↑ AST y ALT x 2 Plaquetas 100-150 x 10 ³	Bilirrubina > 12 mg/dl Enzimas hepáticas x 3-5 Plaquetas < 100 x 10 ³ INR > 1,5 Hipoglucemia al suspender NP
ECOGRAFÍA	Hígado hiperecogénico Esteatosis (adultos)	Esplenomegalia Litiasis/barro biliar	Importante esplenomegalia Disminución flujo portal Shunts porto-sistémicos
HISTOLOGÍA	Depósitos grasos	Depósitos grasos Fibrosis leve	Fibrosis extensa Proliferación ductal con/sin puentes

Factores de riesgo de progresión de la IFALD

La frecuentemente insidiosa pero rápida progresión de la IFALD y la escasez de donantes, con largos tiempos en lista de espera con la consiguiente alta mortalidad (aproximadamente un 35% en EEUU), ha hecho que se busquen los factores de riesgo que indiquen el mejor momento para que un paciente sea derivado a una unidad de referencia o se incluya el hígado en el injerto.

Kaufman y cols (288) analizan *factores* como la edad a la que es referido, el peso al nacimiento, edad gestacional, causa del fracaso intestinal, longitud de intestino residual, presencia de VIC, presencia de colon, ostomías, número de cirugías o episodios sépticos. De ellos sólo la edad de referencia, el intestino remanente y la presencia de colon resultan ser estadísticamente significativos.

De la misma manera intentan encontrar *parámetros comunes de laboratorio* que revelen un riesgo de desarrollo de fallo hepático, en independencia de las variables en el manejo de la NP. De los parámetros analizados, los niveles de bilirrubina >11,7 mg/dl, el recuento plaquetario ≤168 x 10³ y los niveles de albúmina ≤ 3 g/dL son los que se han

asociado con un mayor riesgo de desarrollar fallo hepático, siendo la hiperbilirrubinemia el mejor predictor de fallo hepático en mayores de 3 meses. En cambio la GGT o la ALT no muestran ningún valor predictivo.

Como vemos, determinar la gravedad de la hepatopatía no es fácil. En teoría, la *biopsia hepática* seriada sería el patrón de oro para monitorizar la progresión de la hepatopatía. No obstante, dada la naturaleza invasiva de la biopsia, no exenta de riesgos, se han intentado encontrar marcadores de alteración de la función hepática que eviten en algún caso la realización de esta prueba. No es fácil, ya que numerosos estudios refieren una mala correlación entre alteraciones analíticas y fibrosis. Fitzgibbons et al (243) demuestran en un estudio realizado sobre 66 pacientes pediátricos a los que se realizan 83 biopsias hepáticas y que han recibido NP durante un tiempo de 3,9 a 13,8 meses, que el 89% tienen algún grado de fibrosis y un 8,9% cirrosis. Tres de los ocho pacientes con cirrosis no tenían evidencias bioquímicas de colestasis. Además varios estudios demuestran que una vez establecida la fibrosis, al retirar la NP, pueden revertir los signos analíticos de colestasis, pero la histología no se modifica (292-294). Otros estudios (288) encuentran que la hiperbilirrubinemia, trombocitopenia e hipoalbuminemia eran todos ellos factores independientes predictivos de fallo hepático.

En el momento actual están siendo evaluadas nuevas técnicas como la *elastografía hepática de transición (Fibroscan[®])* o el *test cuantitativo del aliento* (como el test de la metionina). Se encuentran aún en las fases iniciales de valoración, no obstante suponen unos costes importantes y su precisión no está clara. La elastografía se basa en la medición de la rigidez hepática. Utiliza un pulso mecánico que produce una onda elástica. Va seguida de una onda de ultrasonidos que mide la velocidad de propagación de esta onda elástica en el interior del tejido. La velocidad será mayor o menor según la rigidez (fibrosis) hepática. No parece ser muy fiable cuando el grado de fibrosis es bajo, pero algunos estudios apuntan una buena correlación cuando la fibrosis es ≥ 2 (295, 296) (Score METAVIR=F0: no fibrosis, F1: fibrosis periportal, F2: fibrosis extendida al parénquima, F3: fibrosis en puentes y F4: cirrosis).

Existen otras pruebas no invasivas como el índice que calcula la proporción entre AST y las plaquetas (APRI: AST Plaquelet Ratio Index)). Fue descrito por Wai et al (297) en pacientes afectos de hepatitis C. Posteriormente varios estudios han demostrado valores

superiores a 0,75-1,5 como predictivos de riesgo de fibrosis y cirrosis (298-301). Otro estudio correlaciona el APRI con el grado de fibrosis. El APRI resulta ser la única prueba predictiva de grado de fibrosis frente a la bilirrubina, ALT y AST/ALT (302). De tal forma que deducen de los resultados que un APRI >2.0 es indicativo de realizar biopsia, ya que valores inferiores se correlacionan con niveles de fibrosis de F2 o menos.

Otra puntuación ampliamente utilizada en las hepatopatías es el MELD (Model for End-Stage Liver Disease) y su adaptación a la edad pediátrica PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease). Inicialmente fue creada para predecir la supervivencia después de la realización de shunts portosistémicos intrahepáticos transyugulares (303). Posteriormente el modelo fue validado para ser aplicado en pacientes afectados de hepatopatías de distinta severidad y etiología (304) y para la priorizar la adjudicación de órganos (305) y ha demostrado ser mejor en el trasplante intestinal que el CTP (Child-Turcotte-Pugh) tradicionalmente empleado (306, 307). La fórmula se detalla en la Tabla 31 pero puede calcularse en la página web de la Clínica Mayo, de donde procede originariamente el modelo (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html>). Es importante señalar que las mediciones deben hacerse en ausencia de complicaciones agudas reversibles como infecciones o insuficiencia renal por deshidratación. El uso de estas puntuaciones junto con la elastografía hepática, aumenta la fiabilidad de esta última técnica.

Tabla 31. Puntuaciones predictoras de supervivencia en hepatopatía

<p>APRI= (Nivel de AST/límite superior de la normalidad) x 100/recuento de plaquetas ($10^9/L$).</p> <p>MELD= $9.57 \log_e(\text{creatinina}) + 3.78 \log_e(\text{bilirrubina total}) + 11.2 \log_e(\text{INR}) + 6.43$</p> <p>PELD= $0.436 \text{ age } (<1 \text{ año}) - 0.687 \log_e(\text{albumina}) + 0.480 \log_e(\text{bilirrubina total}) + 1.857 \log_e(\text{INR}) + 0.667 \text{ retraso de crecimiento } (< -2SD)$</p> <p>CTP= Puntuación de 1-3: ascitis, encefalopatía, bilirrubina, albúmina y protrombina</p>

Manejo

La IFALD requiere un *abordaje multidisciplinar* que incluye gastroenterólogos cirujanos, dietistas, neonatólogos, enfermería especializada, etc. Es un trastorno potencialmente reversible si se puede instaurar una alimentación enteral y retirar la NP antes de que se haya establecido el proceso de fibrosis. Como en ocasiones esto no es posible, el manejo debe ir encaminado a disminuir en lo posible la velocidad de progresión de la enfermedad, identificando los factores individuales de riesgo. En la Tabla 32 se enumeran las recomendaciones más importantes basadas en opiniones de expertos. No se incluyen aquellas medidas controvertidas como la adición de glutamina, el uso de probióticos, colecistoquinina, etc.

Como ya hemos comentado, incluso el uso de pequeñas cantidades de *alimentación enteral*, además del beneficioso efecto trófico, tiene efecto colerético, favorece la secreción de hormonas gastrointestinales que también influyen en el flujo biliar, disminuye la estasis intestinal y el sobredesarrollo bacteriano, por lo que es fundamental maximizar su uso.

El *sobredesarrollo bacteriano* es, como hemos visto, una complicación que acompaña frecuentemente a los trastornos motores del tubo digestivo. Ya se ha hablado de sus manifestaciones clínicas y su manejo. Se ha visto que es un factor con impacto negativo sobre la función hepática, por lo que es fundamental evitar los factores que la favorecen (reducir la estasis intestinal, si es posible) y el uso de metronidazol y antibióticos preferiblemente no absorbibles. En esta línea iría también la reducción de la estasis recurriendo en ocasiones incluso a la cirugía (enteroplastias).

Extremar las medidas para evitar *episodios infecciosos relacionados con el catéter* también disminuye la progresión del IFALD. Los pacientes en situación de fracaso intestinal deben ser enviados a su domicilio siempre que sea posible, ya que se ha demostrado que se reducen los episodios infecciosos. Cuando el cuadro infeccioso ya está establecido, debe iniciarse tratamiento antibiótico lo antes posible.

Ya se han mencionado los efectos beneficiosos del ciclado de la *nutrición parenteral*, limitar el aporte de hidratos de carbono, disminuir el contenido de aluminio y manganeso, limitar el aporte de lípidos y valorar el uso de emulsiones con aceite de pescado en su composición. Algunos aconsejan incluso disminuir de forma transitoria el aporte de lípidos en

caso de ascensos bruscos en las cifras de bilirrubina sin otra causa evidente (222). Todo ello contribuye a ralentizar el avance de la IFALD.

Tabla 32. Prevención y manejo de la IFALD (291)

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Estimulación de circuito entero-biliar

- Utilizar la máxima nutrición enteral tolerada
- Fármacos coleréticos: ácido ursodeoxicólico

Reducir el sobredesarrollo bacteriano

- Metronidazol y otros antisépticos intestinales

Reducir el estasis intestinal

- Identificar y corregir posibles estenosis lumbales
- Valorar enteroplastia en segmentos dilatados

Disminuir el número de episodios sépticos

- Extremar el cuidado de vías centrales
- Tratamiento y/o retirada precoz de vías infectadas

Mejorar la función absortiva intestinal

- Valorar enteroplastia
- Valorar cierre de ostomías

FACTORES RELACIONADOS CON LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Ciclado de la nutrición parenteral

Limitar el aporte de hidratos de carbono (máx 70% de Kcal no proteicas)

Minimizar el contenido de aluminio y manganeso

Limitar el aporte de lípidos

Valorar tipo de solución lipídica (fórmulas con aceite de pescado de su composición)

Respecto al tratamiento farmacológico, el *ácido ursodeoxicólico* (10-30 mg/kg/d) parece mejorar el flujo biliar (308, 309) y, aunque parece que este efecto no se ha podido demostrar en todos los estudios realizados (284), suele ser parte de las medidas habituales encaminadas a prevenir la IFALD.

Dentro de las *medidas algo más controvertidas*, se ha propuesto el uso de probióticos como el lactobacillus GG, algunas bifidobacterias o el *sacchromyces boulardii*, levadura no patógena, para inhibir el crecimiento de otras bacterias con potencial patogénico, pero su efecto está aún por determinar (310). El uso de colecistoquinina tampoco ha demostrado aún beneficios claros y además se especula con la posibilidad de que induzca pancreatitis aguda (291). Como se ha referido, tampoco la adición de glutamina aporta beneficios claros.

Por último, la inclusión del hígado en el injerto intestinal e incluso, el *trasplante hepático aislado* cuando existen posibilidades razonables de adaptación intestinal, ofrecen una última alternativa en el tratamiento de la IFALD. Es posible, que la existencia de hipertensión portal con edema de la mucosa intestinal y la alteración de la función hepática impida ésta adaptación. Weber y cols demostraron una relación directa entre la disfunción hepática y la tolerancia oral (311), algunos grupos sugieren la realización de trasplante hepático aislado, como puente al intestinal o hepatointestinal, cuando está comprometida la supervivencia en espera del injerto definitivo (312); pero la mayoría han publicado resultados que apoyan el uso del trasplante hepático aislado como opción definitiva para conseguir la adaptación y evitar el trasplante intestinal (312-317). Las ventajas del trasplante hepático aislado frente al combinado hígado-intestino incluyen la menor necesidad de inmunosupresión, la mayor supervivencia en este tipo de trasplantes y la mayor disponibilidad de injertos al existir la posibilidad del injerto reducido y el donante vivo. Se ha postulado la posibilidad además de que el injerto hepático procedente de un adulto pueda ser más resistente a la IFALD (312). No existe unanimidad en los criterios para ser considerado un potencial candidato de trasplante hepático aislado. Dell'Olio et al (315) proponen un intestino remanente funcional al menos de 50 cm en ausencia de VIC o 30 cm con válvula y un aporte enteral de al menos el 50 % de las necesidades calóricas por vía digestiva en las últimas 4 semanas. Botha et al (313) sugieren una longitud residual de más de 25 cm y añaden el criterio de una edad inferior a 2 años (para estar dentro del plazo tras el periodo neonatal de potencial adaptación) con el mismo criterio en la tolerancia digestiva. A pesar de estas pequeñas diferencias, todos los autores están de acuerdo en que el criterio fundamental es el de ser capaz de recibir el 50 % de los aportes en forma de alimentación

enteral (318, 319). En cuanto a los resultados, la serie más larga publicada corresponde al grupo de Nebraska (313), que incluye 28 trasplantes de hígado en 23 pacientes. De ellos 17 están vivos y de éstos 14 están sin NP. Las indicaciones de retrasplante fueron una trombosis arterial hepática, 2 necrosis hepáticas masivas y un rechazo crónico. Respecto al resto de los casos publicados en la literatura (320), de 24 pacientes que reciben este tipo de injerto, 18 (75%) están vivos y de ellos 15 han abandonado la NP. Estos datos avalan esta técnica como una opción razonable en la IFALD. En el caso de los adultos, hay menos experiencia que avale su uso y no es una práctica habitual.

3. TRASPLANTE INTESTINAL COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA

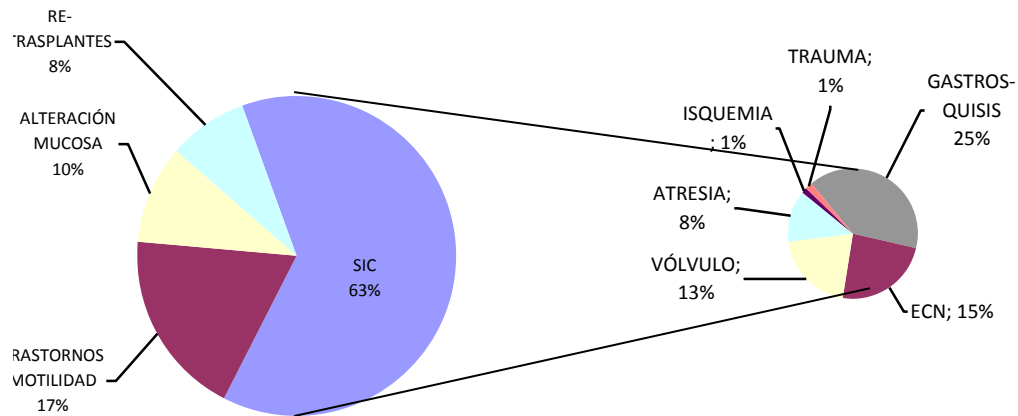
Tradicionalmente, el intestino ha sido considerado un órgano no trasplantable debido a la gran cantidad de tejido linfoide que incluye. El primer intento de trasplante intestinal en animales se produjo en 1901 por Carrel (321). En la década de los 60 se realizaron algunos intentos fallidos, pero no fue hasta finales de la década de los 80 cuando se publicaron los primeros casos aislados de trasplantes intestinales exitosos en humanos (322, 323). En esos primeros momentos, superados los problemas técnicos, se encontraron dos grandes desafíos en relación con fenómenos inmunológicos: el rechazo y la enfermedad injerto contra huésped. Estas dificultades hacían que la supervivencia fuera escasa y breve. Con la mejora del arsenal inmunosupresor y la aparición del tacrolimus, la práctica del trasplante intestinal se extiende de tal forma que en los años 90 el trasplante intestinal se incorpora al elenco terapéutico del fracaso intestinal (324-326), habiéndose realizado hasta la fecha 2611 trasplantes según datos preliminares del último registro 2011 (no publicados).

a. INDICACIONES

Las causas de fracaso intestinal que conducen al trasplante varían ligeramente en niños y adultos (ver Figuras 8 y 9). En ambos grupos, el SIC es con diferencia la indicación más frecuente.

Por otra parte, como ya hemos indicado, no existe consenso acerca de cuál es el mejor momento para remitir a un paciente afecto de FI a un centro especializado para ser valorado como candidato a trasplante. Los avances en el soporte parenteral han hecho posible la adaptación de pacientes que en otros tiempos no habría sido posible. No obstante, las complicaciones de esta terapia, ya comentadas, se incrementan con el tiempo y es difícil valorar el mejor momento de valorar otras opciones.

Figura 8. Indicaciones de trasplante en niños (datos no publicados del Registro Internacional de Trasplante Intestinal 2011)



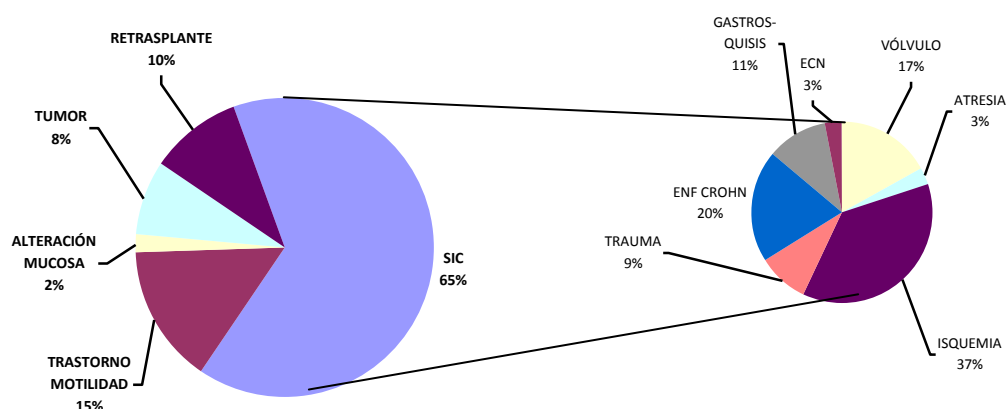
Lógicamente, los pacientes en situación de fracaso intestinal irreversible (pacientes anentéricos, alteraciones mucosas, etc.), deben ser referidos de forma inmediata. Existen además unos criterios aceptados de forma más o menos mayoritaria, a los que ya hemos hecho referencia previamente, indicativos de fracaso de la nutrición parenteral y que determinan la necesidad de trasplante intestinal (197):

- Desarrollo de hepatopatía asociada a FI
- Pérdida de dos o más accesos vasculares de los 4 accesos estándar (venas subclavias y yugulares internas).
- Episodios recurrentes de sepsis asociada a catéter
- Complicaciones que imposibilitan el manejo del paciente como episodios de deshidratación graves, complicaciones renales, etc.

A estas indicaciones habría que añadir situaciones asociadas a la enfermedad de base:

- Tumores desmoides asociados a poliposis adenomatosa familiar.
- Alteraciones congénitas del enterocito (enfermedad de inclusiones microvellositarias, displasia epitelial, etc.).
- Intestino ultracorto (intestino residual <10 cm sin VIC en niños y 20 en adultos).

Figura 9. Indicaciones de trasplante en adultos



En cuanto a las contraindicaciones son las comunes para el trasplante de otros órganos sólidos (327):

- Absolutas:
 - Tumor maligno no resecable (local o metastático)
 - Inmunodeficiencia severa adquirida o congénita.
 - Enfermedad cardiopulmonar avanzada
 - Disfunción neurológica severa
 - Sepsis con fracaso multiorgánico
 - Enfermedad psiquiátrica mayor
 - Incumplimiento demostrado del tratamiento médico por parte del paciente.
 - Insuficiente permeabilidad vascular para garantizar accesos venosos centrales al menos en los siguientes 6 meses post-trasplante. En el caso de que el injerto incluya el hígado, los accesos deben ser del terreno de la vena cava superior, ya que durante el trasplante se realiza clampado de la vena cava inferior.
- Relativas:
 - Edad mayor de 65 años
 - Historia de cáncer en los 5 años previos
 - Deterioro físico
 - Falta de soporte familiar

Por ello, antes de la inclusión en lista, debe realizarse una *evaluación*. Este estudio viene condicionado por la enfermedad de base y va encaminado, por una parte a establecer la indicación, por otra a descartar contraindicaciones y por último, a analizar factores del receptor que pudieran influir sobre la evolución posterior al trasplante.

- En primer lugar se realiza una detallada historia clínica con recopilación de antecedentes médicos y quirúrgicos: enfermedad de base (sospechada o confirmada), número de cirugías a las que ha sido sometido, intestino remanente, soporte nutricional previo, número de episodios sépticos, signos clínicos y analíticos de hepatopatía...
- Posteriormente suelen ser necesarios estudios de imagen para valoración anatómica del tubo digestivo. A veces se precisa estudio endoscópico e histológico, dependiendo de la etiología del fracaso intestinal.
- En caso de pseudoobstrucción hay que descartar afectación de otros sistemas además del digestivo y valorar la necesidad de inclusión del estómago en el injerto.
- Si hay sospecha de fenómenos tromboticos debe hacerse un estudio que descarte un trastorno de hipercoagulabilidad y realizar estudio de permeabilidad de accesos venosos centrales. En estos casos se precisa tratamiento anticoagulante en el post-trasplante en el caso de los trasplantes que incluyan el hígado y de por vida si se realiza un trasplante intestinal aislado.
- Es aconsejable también estudiar el estado serológico de enfermedades víricas (VEB, CMV, virus hepatotropos) previo al trasplante y mantener el calendario vacunal actualizado en la medida de lo posible.
- Por último descartar trastornos que contraindiquen el procedimiento (serología HIV, estudio neurológico y neumocardiológico).
- Recientemente se aconseja determinar la existencia de anticuerpos anti-HLA preformados en los receptores, hecho relativamente frecuente en relación con el gran número de transfusiones recibidas y que puede condicionar la aparición de rechazo del injerto si el donante tiene un haplotipo HLA contra el que el receptor esté sensibilizado.

b. MORTALIDAD EN LISTA DE ESPERA

La disponibilidad de injertos es, como es sabido, escasa. Esta limitación es más evidente en el caso de receptores pediátricos. En un estudio publicado por el grupo de Pittsburg, de una serie de 257 pacientes evaluados, en 23 se pierde el seguimiento, 82 reciben un injerto, 120 fallecen antes de recibirlo, y 32 están vivos y en lista en el momento del estudio. Esto significa una mortalidad de 51,28 % (176). En otro estudio más reciente de la UNOS (United Network for Organ Sharing), encuentran una mortalidad en la lista de espera de trasplante intestinal de 284,05 muertes por 1000 pacientes y año en el periodo 1993-1997 y de 323,75 en el periodo 1997-2001 (328). Ambos grupos incluyen adultos. Del total de los fallecidos en la serie de la UNOS, el 86% corresponden a hepatointestinales y de ellos el 83% eran niños, siendo el grupo de menos de un año el de mayor tasa de mortalidad, todo ello a pesar de priorizar los candidatos hepatointestinales frente a los hepáticos aislados. En cambio, la mortalidad en lista del trasplante intestinal aislado es mucho menor. De esto se deduce la necesidad de remitir para valoración e inclusión en lista de trasplante a aquellos pacientes en los que no exista capacidad de adaptación, para ser incluidos antes de desarrollar hepatopatía franca. Aún en el caso de ser remitidos de forma precoz, la probabilidad de desarrollar hepatopatía mientras está incluido en lista de trasplante intestinal aislado y pasar a precisar un injerto combinado, o de fallecer por hepatopatía avanzada es alta debido al largo tiempo de espera media: 303 ± 39 días en Pittsburg (176), 178 ± 232 días en Omaha (329). Según los datos proporcionados por el Registro de Trasplante Intestinal uno de los factores de supervivencia más importantes es el hecho de que en el momento de realizarse el trasplante el paciente esté en su domicilio, que es una medición indirecta del buen estado general del paciente.

c. EVALUACIÓN DEL DONANTE

La evaluación del donante cadáver es similar a la de otros órganos sólidos. Es importante la valoración de la situación general del donante (estabilidad hemodinámica,

oxigenación tisular, etc.). Existen una serie de parámetros que son de especial relevancia en el caso del trasplante intestinal.

- *Compatibilidad ABO*: en general se prefiere grupos sanguíneos idénticos aunque la situación clínica del receptor puede hacer aconsejable el uso de grupos ABO-compatibles no idénticos. En el caso del trasplante intestinal aislado, es especialmente importante el uso de grupos idénticos ya que debido a la gran carga de linfocitos pasajeros del injerto, se pueden producir reacciones hemolíticas tras el trasplante (330, 331).
- *Tamaño*: la compatibilidad de tamaño entre el donante y el receptor es especialmente importante en el caso de pacientes con SIC debido a la pérdida de dominio o pérdida del derecho a espacio en la cavidad abdominal. Esto hace aconsejable la elección de un tamaño de injerto que permita, en la medida de lo posible, el cierre de la pared abdominal, ya que el uso de mallas protésicas eleva la probabilidad de complicaciones (332). A veces la existencia de hepato-esplenomegalia permite disponer de algún margen. Algunos autores sugieren que la proporción ideal entre peso del donante y del receptor estaría entre 50-67% (333).
- *Edad del donante*: no hay contraindicaciones específicas respecto a la edad del donante aunque en general se acepta que la supervivencia es mejor cuando el donante es menor de 50 años (334). Cuando se trata un neonato, el desarrollo de enterocolitis necrotizante es más frecuente a lo que se añade la disfunción hepática propia de la inmadurez, lo que les convierte en malos donantes. En general, no se aceptan donantes prematuros.
- *Parada cardíaca y shock*: los pacientes que han sufrido parada cardíaca son, en general, malos donantes, ya que durante la parada el flujo sanguíneo es derivado a otros órganos más vitales presentando isquemia intestinal de forma precoz. Este fenómeno también se presenta en el caso de shock hemodinámico y empeora con el uso de drogas vasoactivas en el momento post-reanimación, fundamentalmente con adrenalina y noradrenalina, siendo preferible el uso de dopamina. Es aconsejable desestimar donantes con signos sugestivos de sufrimiento intestinal (íleo paralítico).

- *Traumatismo abdominal*: en caso de traumatismo abdominal es aconsejable la cuidadosa evaluación radiológica que frecuentemente incluye la realización de TAC abdominal. Hay que descartar las lesiones vasculares, fundamentalmente en el caso de deceleraciones.
- *Infecciones*: hay que consignar las posibles infecciones activas que pudieran ser transmitidas al receptor. Muchos centros aconsejan la descontaminación intestinal del donante si es posible.
- *Tipaje HLA*: recientemente se describe la existencia de rechazos humorales. En este sentido, es importante realizar un tipaje HLA I y II del donante para realizar una prueba cruzada con el receptor y determinar la existencia de anticuerpos preformados frente a los haplotipos del donante.

d. TIPOS DE INJERTO

Existen tres tipos fundamentales de trasplante intestinal:

- Trasplante intestinal aislado (ISB del inglés Isolated Small Bowel). Puede incorporar un fragmento de colon.
- Hepatointestinal (LSB: Liver-Small Bowel)
- Multivisceral (MV) que incluye estómago, duodeno, intestino delgado, páncreas e hígado con/sin bazo.

Además hay que añadir variaciones que incluyen:

- Hepatointestinal reducido.
- Multivisceral modificado: igual que el multivisceral, pero sin incluir el hígado.
- Hepático aislado.
- Injerto de donante vivo.

La elección de un tipo de injerto u otro depende de la enfermedad de base y del estado funcional del intestino e hígado del receptor. En la figura 10 se representan los tres tipos principales de injerto. Hay que señalar que no existe consenso acerca de a qué hace referencia el término multivisceral. Según el Registro Internacional de Trasplante Intestinal el término multivisceral hace referencia a la inclusión del estómago en el injerto. En cambio, según la UNOS sería aquel injerto que incluye intestino, hígado y páncreas o riñón. Nosotros

vamos a hacer referencia a la definición del Registro por ser la más utilizada. Existen datos a favor del trasplante multivisceral por beneficios técnicos e inmunológicos (335), aunque este último término no ha podido ser evaluado con estudios controlados. Es así mismo polémica la inclusión del bazo, aunque algunos grupos sostienen la existencia de ventajas inmunológicas (336).

Es especialmente importante, por ejemplo, la valoración de la afectación del estómago en los *trastornos de motilidad (POIC, gastrosquisis, etc.)* ya que si presenta una disfunción importante es probable que se beneficie de la realización de un multivisceral modificado en vez de un intestinal aislado o multivisceral en vez de hepatointestinal. Mantener un intestino distal o estómago disfuncionante incrementa el riesgo de presentar trastornos de vaciamiento gástrico a pesar de la realización de piloroplastia, de tal forma que la paresia post-trasplante puede tardar meses en resolverse. No obstante, la inclusión del estómago es un tema debatido. Algunos grupos como el de Omaha defienden el uso de injertos intestinales aislados (337). Este mismo grupo aconseja la resección del colon del receptor y la inclusión de un fragmento del mismo en el injerto. De la misma manera debe investigarse a afectación de otros órganos como la vía urinaria que puede hacer aconsejable el reemplazamiento del riñón.

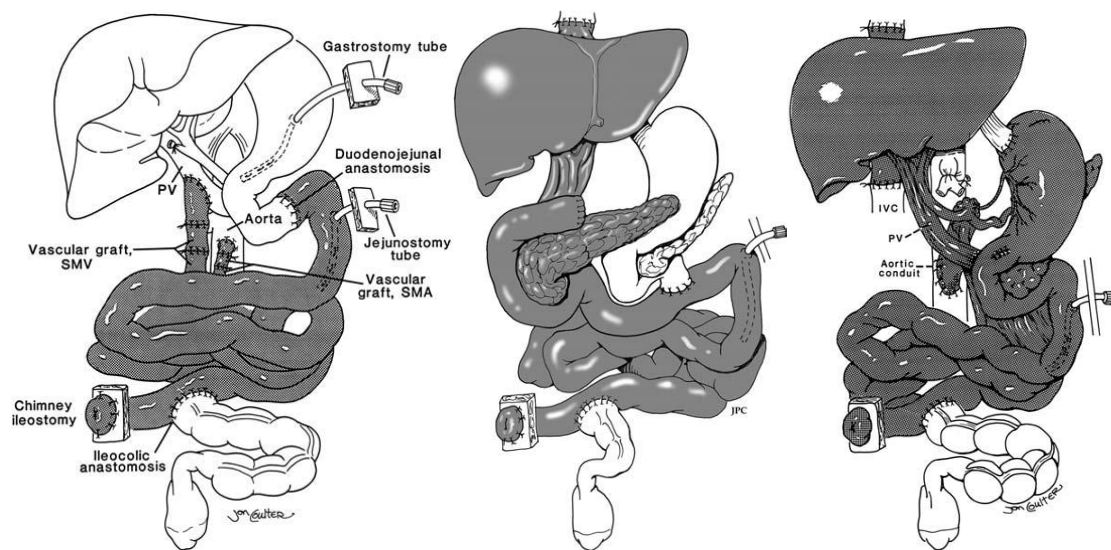
Del trasplante hepático aislado ya hemos hablado al abordar el tema de la hepatopatía por nutrición parenteral. La experiencia en el trasplante intestinal reducido, especialmente si va combinado con un injerto hepático es limitada y los resultados a largo plazo están aún por evaluar.

Merece una mención especial el **trasplante intestinal de donante vivo**. Según datos del Registro Internacional de Trasplantes se han realizado unos 41 trasplantes intestinales segmentarios de donante vivo por lo que la experiencia no es muy amplia, no obstante los resultados preliminares parecen ser similares a los de donante cadáver (338, 339)(338, 339). Este tipo de trasplante surge ante el gran desfase entre potenciales recipientes y donantes de intestino, fundamentalmente en el caso de receptores pediátricos. Con la mejoría de las técnicas quirúrgicas, el aumento del arsenal inmunosupresor y con ello, la mejoría de la supervivencia, el donante vivo surge como opción razonable para intentar disminuir la mortalidad asociada al largo tiempo en lista de espera. Un candidato especialmente

beneficiado en este tipo de injerto sería el que ha perdido varios accesos vasculares. Tiene además la ventaja de que, al ser un procedimiento programado, permite una disminución importante en el tiempo de isquemia fría disminuyendo la probabilidad del daño derivado de ésta. Permite también la elección de un injerto con buena compatibilidad HLA, aunque el significado de éste factor no está bien estudiado.

Tras algún intento poco exitoso, el procedimiento utilizado en el momento actual, fue descrito por Gruessner por primera vez en 1997 (340) y consiste en la extracción de unos 150 cm de íleon (200 cm en caso de receptor adulto) preservando al menos 20 cm de íleon distal y válvula ileocecal. Existe la posibilidad de incluir también un segmento hepático y realizar así un trasplante combinado.

Figura 10. Tipos de injerto (341)



T. INTESTINAL AISLADO

T. HEPATOINTESTINAL

T. MULTIVISCERAL

No obstante, las ventajas para el receptor deben ser ponderadas con los inconvenientes para el donante. No hay muchos datos publicados sobre el curso del post-operatorio del donante (342, 343). En la mayor parte de los casos el ingreso hospitalario no sobrepasa los 7 días, pero debe evitarse una actividad intensa durante al menos 3-6 semanas, lo que incluye la actividad laboral. Además de complicaciones derivadas del acto

quirúrgico (infección de la herida, adherencias, bridas, dehiscencia de anastomosis, fístulas, etc.) pueden experimentar discomfort y dolor. También son frecuentes los trastornos del ritmo intestinal, de tal forma que muchos sufren diarrea llegando a presentar trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y precisar drogas inhibidoras del peristaltismo. Pueden necesitar también suplementos de vitamina B₁₂.

Por otra parte, existen también una serie de inconvenientes para el receptor. Por ejemplo, dado que el flujo vascular del injerto es proporcionado por vasos más pequeños y cortos, hay una mayor probabilidad de complicaciones de las anastomosis vasculares con mayor riesgo de trombosis y pérdida del injerto.

Por todo ello, la opción del donante vivo, no está integrada en todos los programas de trasplante, ya que plantea importantes conflictos éticos.

Tabla 33. Distribución por tipo de injerto en adultos y en el grupo pediátrico

	GRUPO ADULTOS	GRUPO PEDIÁTRICO
NÚMERO TOTAL DE TRASPLANTES	1170	1441
T. INTESTINAL AISLADO	650 (55.5%)	498 (34.6%)
T. HEPATOINTESTINAL	166 (14.18)	679 (47.2%)
T. MULTIVISCERAL	355 (30.34%)	264 (18.2%)

En cuanto a la *inclusión del colon*, inicialmente parecía asociarse a un mayor riesgo de pérdida del injerto (344). Posteriormente otros grupos han comunicado buenos resultados (345) de tal forma que aconsejan su uso en indicaciones como la enfermedad por inclusiones microvellositarias, displasia epitelial o enfermedad de Hirschsprung, en las que el colon está afectado.

La distribución histórica de trasplantes por tipo de injerto según datos preliminares del Registro Internacional 2011 se detalla en la tabla 33. Como puede apreciarse, en el grupo de adultos el trasplante intestinal aislado es el más frecuente, mientras que en los niños es el hepatointestinal, fruto de la mayor susceptibilidad del niño a desarrollar hepatopatía.

e. MANEJO PERIOPERATORIO

Tras el trasplante, el paciente pasa a la Unidad de Cuidados Intensivos donde permanece con asistencia respiratoria durante un tiempo variable que, en general, suele ser más prolongado en los multiviscerales y hepatointestinales. La paresia diafragmática que frecuentemente se presenta como complicación, puede dificultar la retirada de este soporte.

Hay que prestar especial atención al equilibrio hidroelectrolítico por la frecuente aparición de un tercer espacio debido al íleo paralítico. La función renal puede verse afectada si existe un aumento de la presión intraabdominal por un compromiso de espacio (pérdida del derecho de asilo en los pacientes anentéricos), con la aparición de un síndrome compartimental. Si el cierre se ha realizado utilizando una malla, en los siguientes días se realizan aproximaciones progresivas hasta que sea posible el cierre por planos sin provocar compromiso de espacio.

Se realizan controles ecográficos para vigilar los flujos vasculares y detectar problemas en las anastomosis. Es aconsejable en este sentido antiagregar o anticoagular cuando el recuento de plaquetas y la función hepática son normales, si las suturas se han realizado sobre vasos de pequeño calibre. El mantenimiento de una estabilidad hemodinámica es esencial para asegurar una buena vascularización del injerto.

Se aconseja el uso de antibioterapia de amplio espectro y antifúngicos de forma profiláctica en los primeros días, para luego ir modificándola en función de la clínica y de los resultados de los controles bacteriológicos realizados. Debe realizarse descontaminación intestinal cuando se inicia el tránsito digestivo, dirigida a disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas,

Son típicas las manifestaciones de daño de preservación o de isquemia en los primeros 7-10 días. Se caracteriza por denudación de la mucosa, aplanamiento de las vellosidades, cambios regenerativos y alguna (escasa) apoptosis de las células de la cripta.

En las primeras semanas post-trasplante será necesario un soporte nutricional parenteral. Deben monitorizarse cuidadosamente las glucemias porque, por una parte, en muchas ocasiones el páncreas forma parte del injerto con lo que puede haber disfunción, por otra el corticoesteroide utilizado en la inmunosupresión puede producir hiperglucemia precisando suplementos de insulina. Una vez que el paciente está estable y presenta un

tránsito normal, se inicia la alimentación oral a través de una sonda nasogástrica o yeyunal. En general, si el estado del niño lo permite, la mayoría de los grupos inician la alimentación en 5-7 días (346). Hay que tener en cuenta que pueden presentarse inicialmente trastornos motores, en relación con la denervación del injerto, que van resolviéndose de forma progresiva. No hay consenso sobre la mejor fórmula para iniciar la alimentación. Muchos equipos inician la alimentación con fórmulas elementales para disminuir el riesgo de sensibilización alimentaria debido a la elevada inmunosupresión del momento inicial post-trasplante. Otros en cambio utilizan fórmulas semielementales. Inicialmente a veces se usan fórmulas diluidas. Una vez comprobada la buena tolerancia, se progresa a fórmulas más complejas en unas semanas, si el estado del paciente lo permite.

f. INMUNOSUPRESIÓN

El intestino es el más inmunogénico de los órganos sólidos que se trasplantan y ésta es la razón de lo comprometido de su éxito y lo crucial de una inmunosupresión óptima. Como ya hemos comentado previamente, la aparición del tacrolimus marca un punto de inflexión, ya que los resultados del trasplante con el uso de ciclosporina eran inaceptables. A partir de los años 90 en que se dispone de tacrolimus se inicia una nueva era, aunque las especiales características del injerto obligan a una inmunosupresión en general más intensa. No obstante, tras algunos años de experiencia, se comprobó que la sobreinmunosupresión es responsable de dos de las complicaciones más temidas del trasplante: el síndrome linfoproliferativo (PTLD del inglés Post-Transplant Lymphoproliferative Disease) y la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Encontrar el equilibrio que minimice el riesgo de rechazo a la vez que se previene la aparición de estas complicaciones es un reto permanente.

En general, todos los regímenes de inmunosupresión se basan en una terapia de inducción y un tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. La terapia de inducción consiste en la aplicación de anticuerpos mono o policlonales en el periodo peritrasplante, mientras que la terapia de mantenimiento se basa casi en exclusiva en el tacrolimus, aunque el sirolimus se perfila como una alternativa mostrando su eficacia y seguridad en un número

de casos cada vez mayor. Existen varios puntos pendientes de resolución como si deben recibir la misma inmunosupresión todos los tipos de trasplante (algunos estudios indican que cuando el injerto incluye el hígado, éste ejerce un efecto protector contra el rechazo para el intestino (347, 348)), si debe ser diferente la inmunosupresión de donante vivo frente al donante cadáver o si el niño debe recibir un tratamiento inmunosupresor distinto del adulto.

Terapia de inducción

Se denomina terapia de inducción a la administración de anticuerpos mono o policlonales en el pre o post-trasplante inmediato durante un corto periodo de tiempo. Se basa en el principio de producir una potente inmunosupresión inicial que permita proporcionar el tiempo suficiente para alcanzar niveles terapéuticos de calcineurínicos, disminuyendo la respuesta inmune del receptor contra el injerto. Se especula que de esta manera se induce una tolerancia al injerto. Hay varios tipos de fármacos inductores, la mayoría de ellos se basan en la depleción en mayor o menor grado de determinadas subpoblaciones linfocitarias. Los más utilizados se detallan en la Tabla 34.

No está del todo establecida la prioridad en el uso de estos fármacos, no obstante, los informes del Registro de 2003 apuntan hacia unas mayores tasas de supervivencia de paciente e injerto cuando se realiza una inducción utilizando anticuerpos bloqueantes de IL-2 o anticuerpos policlonales fundamentalmente los derivados del conejo (Timoglobulina[®]) (194), por lo que han desplazado al Muromonab-OKT3 que presenta mayores efectos secundarios, fundamentalmente un importante incremento en el riesgo de infección (344).

Existen también estudios individuales de los grupos de Miami y Pittsburg que observan buenos resultados con *Daclizumab* (326, 349) sin los efectos colaterales de los anticuerpos policlonales. Posteriormente el grupo de Pittsburg ha utilizado globulina antilinfocítica de conejo (Timoglobulina[®]) comunicando supervivencias de hasta el 100 % (350).

Otros grupos, como el de Nebraska, optan por el *Basiliximab* obteniendo asimismo buenos resultados (351). Existe también experiencia con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD52 (*Alemtuzumab*), aunque esta vez los resultados satisfactorios se limitan al grupo de niños con edad superior a los 4 años (352). La ventaja del Alemtuzumab y los anticuerpos

policlonales frente a los bloqueantes de IL-2 es que permiten no tener que usar esteroides en el mantenimiento lo que disminuye la incidencia de infecciones y otros efectos secundarios.

Tabla 34. Fármacos más frecuentemente utilizados como inducción en el trasplante

ANTICUERPOS POLICLONALES	ANTICUERPOS MONOCLONALES
<p>DEPLECIONANTES (ANTI-TIMOCÍTICOS):</p> <p>Equinos (ATGAM[®]; Linfoglobulina[®])</p> <p>Conejo (Timoglobulina[®], ATG Frexenius[®])</p>	<p>DEPLECIONANTES:</p> <p>Muromonab-CD3 (Ortoclone-OKT3[®])</p> <p>Alemtuzumab (anti-CD52) (Campath[®])</p> <p>NO DEPLECIONANTES (BLOQUEANTES IL-2)</p> <p>Daclizumab (anti-CD25) (Zenapax[®])</p> <p>Basiliximab (Simulect[®])</p>

En algunas fases de algunos programas de trasplante, se intentó complementar la inducción con infusión de médula ósea del donante y radiación *ex-vivo* del injerto, sin que estas medidas mejoraran los resultados (326).

En la Tabla 35 se resumen los protocolos de inmunosupresión utilizados en el momento actual en los principales grupos de trasplante intestinal.

Aunque, como se ve, no está establecido con qué fármaco, sí está demostrada una mayor tasa de éxitos desde que se realiza inducción, aunque desgraciadamente va acompañada de un incremento en la incidencia de PTLT (10-20% dependiendo del tipo de trasplante) (194).

– Anticuerpos policlonales: Son anticuerpos dirigidos frente a varios antígenos de superficie de los linfocitos T por lo que producen su depleción. Existen dos tipos: equinos (ATGAM[®]; Linfoglobulina[®]) y derivados del conejo (Timoglobulina[®], ATG Frexenius[®]).

ATGAM[®] no está disponible en España y se utiliza poco por sus importantes efectos secundarios, como su poder esclerosante que obliga a infundirlo por vías centrales y a lo largo de 10-15 días. Además parecen obtenerse mejores resultados en los estudios

realizados en trasplante renal con los derivados del conejo (Timoglobulina®) frente a ATGAM® (354).

En España se ha utilizado mayoritariamente *Timoglobulina*®. Se utiliza a una dosis de 5 mg/kg en infusión durante 4-6 horas previo a la reperusión. En niños, para evitar infusiones muy rápidas se divide en dos dosis previa y posterior al trasplante.

Tabla 35. Protocolos de inmunosupresión en uso en los principales centros de trasplante intestinal (353)

PROGRAMA DE TRASPLANTE	INDUCCIÓN	NIVELES DE CALCINEURINICO (valle de 12 horas)	ESTEROIDE
NEBRASKA	Basiliximab o Timoglobulina	15 ng/ml x 3 meses	Sí con Basiliximab No con Timoglobulina
PITTSBURG	Timoglobulina o Alemtuzumab (re-tx)	8-10 ng/ml x 3 meses	Bajas dosis
MIAMI	Daclizumab o Alemtuzumab (> 4 a)	10 ng/ml	Sí con Daclizumab No con Alemtuzumab
PARÍS	Basiliximab	20-25 ng/ml x 1 mes	Sí
BIRMINGHAM	Basiliximab	15-20 ng/ml x 3 sem	Sí

- Anticuerpos monoclonales deplecionantes: Hay dos fundamentalmente: Muromonab-CD3 (Orthoclone-OKT3®) y alemtuzumab (anti-CD52) (Campath®).

El OKT3 es un anticuerpo monoclonal murino anti CD3 y por tanto provoca depleción de linfocitos T. Provoca importantes reacciones en la infusión (síndrome de liberación de citokinas) y parece asociarse con un alto riesgo de infección y mayores tasas de PTLT, por lo que su uso en la actualidad es excepcional.

El *alemtuzumab* es un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra el antígeno CD52 presente en linfocitos, monocitos, macrófagos y células *natural killer* por lo provoca una depleción prolongada de linfocitos T (3-6 meses) y algo menos de linfocitos B y monocitos (un mes). Se da en dosis de 0,3-0,5 mg/Kg, 2-4 dosis. Existen numerosos estudios en trasplante renal en adultos con buenos resultados y sin un incremento significativo en el número de infecciones ni tumores. Como ya hemos visto es utilizado con éxito en varios grupos de trasplante. Se ha visto asociado a síndrome de distres respiratorio en niños pequeños por lo que su uso se limita a mayores de 4 años. Como en el caso de infusión de cualquier anticuerpo, puede haber reacciones en la administración (habitualmente leves) que se evitan con un bolo simultáneo de corticoides.

- Anticuerpos monoclonales no deplecionantes: son los bloqueantes del receptor de la interleukina 2 presentes en la superficie de los linfocitos activados. Hay dos disponibles: basiliximab (anticuerpo quimérico humano-murino) y daclizumab (anticuerpo monoclonal humano). No hay estudios comparativos de los dos productos pero el daclizumab no está disponible en Europa desde el año 2009, por lo que en nuestro país se utiliza el *basiliximab*. Se utiliza a dosis de 10 mg en receptores menores de 30-35 Kg y 20 mg en los mayores. En general suelen utilizarse dos dosis en el post-trasplante inmediato (dentro de las primeras 6 horas) y el 4º día post-trasplante. Tiene un buen perfil de seguridad.

Terapia de mantenimiento

Como ya hemos dicho, la aparición del *tacrolimus* supuso un renovado interés en el trasplante intestinal en un momento en que los resultados, con el uso de la ciclosporina, eran bastante desalentadores. A partir de los años 90, éste fármaco se ha convertido en el pilar fundamental de la inmunosupresión de mantenimiento. Puede ser administrado por vía intravenosa u oral, aunque la mayoría de las veces se utiliza vía oral obteniéndose niveles terapéuticos mientras se recibe la terapia de inducción. Si no se recibiera inducción sería preferible la vía intravenosa, ya que se conseguirían niveles óptimos de una forma más rápida. Su metabolización es hepática. La mayor parte de los centros aconsejan unos niveles de 15-20 ng/ml en los primeros 3 meses y de 8-15 en los siguientes aunque la tendencia es a ir disminuyendo estas recomendaciones ante la alta incidencia de PTLD y nefrotoxicidad.

Recientemente han aparecido presentaciones de liberación prolongada que permiten una dosificación única al día (Advagraf®). Los estudios a corto plazo realizados parecen mostrar una eficacia y seguridad parecida al tacrolimus convencional.

A veces, los efectos secundarios del tacrolimus (nefrotoxicidad, anemia hemolítica, diabetes, neurotoxicidad) obligan a disminuir sus niveles o incluso retirarlo, siendo necesario en ese caso introducir una alternativa. El *sirolimus* ha mostrado ser un fármaco seguro y eficaz (355-357). Es un inhibidor de los receptores de rapamicina de mamíferos (mTOR) que interfiere en la diferenciación y proliferación de linfocitos. La dosis inicial es 2 mg/m². Niveles de sirolimus entre 5-10 ng/ml, permiten disminuir los niveles de tacrolimus a la mitad. No obstante, el uso de este fármaco se ha asociado a un incremento en la aparición de hipertrigliceridemia, neutropenia, plaquetopenia, retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica e infecciones, lo que hace que algunos grupos lo consideren un fármaco coadyuvante del tacrolimus más que como un tratamiento de mantenimiento a largo plazo (357). Además parece que ambos fármacos potencian su efecto siendo necesarias menor dosis de cada droga cuando se usan juntas que en el uso individual, aunque la administración de sirolimus parece disminuir los niveles de tacrolimus, lo que hay que tener en cuenta a la hora de la monitorización (358). Del mismo grupo que el sirolimus, el *everolimus* se perfila como una posible alternativa. Inhibe la proliferación de linfocitos T y además posee una acción inhibitoria de la proliferación de la musculatura vascular y de las células cancerígenas, es decir, una acción antiproliferativa en general. Se ha utilizado en el tratamiento de algunos tumores (fundamentalmente neuroendocrinos pancreáticos) y como coadyuvante en la enfermedad coronaria. Su uso en el trasplante es inicial con pocos estudios en el caso de trasplante renal, hepático (donde parece tener una acción inhibitoria de la fibrosis del injerto y cirrosis) y cardíaco, y ninguno en el trasplante intestinal. Los resultados en estos casos son esperanzadores con beneficios en su perfil de efectos secundarios. Además de disminuir la toxicidad renal por el mismo mecanismo que el sirolimus (permitir menores niveles de tacrolimus) parece presentar menor incidencia de hiperlipidemia, proteinuria, alteración de la cicatrización, neumonitis, etc. Posee una vida media más corta, por lo que se administra en dos dosis y al igual que el sirolimus su absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos, aunque las comidas ricas en grasa

retrasan su absorción. La interferencia con los niveles de tacrolimus es similar al sirolimus. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarrea, alteraciones hematológicas, hiperlipidemia y alteraciones de la fertilidad.

Otro fármaco utilizado en los primeros protocolos era el *micofenolato mofetilo*, pero su variable absorción y los frecuentes efectos secundarios digestivos han hecho que el momento actual sea escasamente utilizado.

Muchos de los protocolos de inmunosupresión incluyen los *esteroides* como pilar fundamental desde los primeros momentos del trasplante. Se utilizan prednisolona y sus metabolitos prednisona (Dacortín®) y metilprednisolona (Urbason®, Solumoderín®). Se utilizan tanto en la inducción como en el mantenimiento. Se utilizan a dosis inicialmente altas en el post-trasplante inmediato (unos 10 mg/kg/día) para luego descender en los primeros días hasta 2 mg/kg/d. A partir de ese momento la reducción es más lenta, llegando a un mantenimiento a 0,2-0,3 mg/kg/día en unos 6-12 meses y después a días alternos. Aunque su vida media es muy corta, se pueden dar cada 24 horas porque su efecto inhibitor sobre los linfocitos es prolongado. Son conocidos sus numerosos efectos secundarios, pero en el caso de los niños es especialmente importante su efecto sobre el crecimiento. Este efecto se minimiza utilizándolos a días alternos. Existen algunos protocolos basados en Timoglobulina o Alemtuzumab que no utilizan esteroides en el mantenimiento.

Otros inmunosupresores como *ciclosporina* o *azatioprina* fueron utilizados en los momentos iniciales, pero se han visto desterrados por los descritos por haber demostrado un menor índice de rechazo.

g. MONITORIZACIÓN

Es de vital importancia monitorizar los *niveles de inmunosupresión* por una parte y el injerto por otra. Se ha demostrado que, desde el punto de vista de la eficacia, el parámetro que más se correlaciona con ésta es el nivel de exposición al fármaco, y que corresponde al área bajo la curva (curva establecida por los niveles del fármaco en sangre a lo largo del intervalo entre las dosis). A efectos prácticos, es el nivel valle (predosis) el que mejor traduce este parámetro. Por ello es obligada la vigilancia de los niveles de medicación, ya que su

correlación con la dosis es muy variable entre los individuos e incluso en el mismo individuo según las circunstancias. Los niveles deseados dependen del fármaco, el momento evolutivo del trasplante y otros factores asociados (función renal, infecciones, etc.).

Existe la teórica posibilidad de monitorizar el nivel de inmunosupresión por medio de una prueba de función inmune celular (Cylex[®]). Mide la respuesta inmune de los CD4 extraídos de una muestra sanguínea. Es una técnica útil, aunque su uso no está sistematizado de momento.

Por otra parte hay que realizar una *vigilancia endoscópica e histológica* del injerto, ya que muchas veces el éxito del tratamiento depende de un diagnóstico precoz. Todos los programas están de acuerdo en que, a pesar de que otros métodos de vigilancia apuntan su utilidad, la toma de muestras de mucosa del injerto y su análisis siguen siendo la prueba estándar de vigilancia para despistaje del rechazo. No obstante, la frecuencia con la que estas muestras deben ser tomadas varía según cada programa y según el momento evolutivo. Los programas con más volumen de trasplantes realizados (Omaha, Miami, Pittsburg) oscilan entre 1 y 3 veces por semana las primeras 4-6 semanas. Después van espaciándose progresivamente hasta ser realizadas únicamente si existe sospecha clínica de rechazo (346). No deben utilizarse muestras de estómago en el caso de trasplantes multiviscerales o de colon cuando éste va incluido en el injerto, ya que ambas localizaciones frecuentemente no se encuentran afectadas en caso de rechazo o lo están de forma mucho menos intensa (359). La mejor localización para monitorizar el rechazo es el íleon (mejor que el yeyuno) de tal forma que lo más habitual es realizar exploraciones a través de la ileostomía dejando las endoscopias altas para los casos con sintomatología del tracto alto o en caso de alto grado se sospecha de rechazo e ileoscopia normal (360). La toma de biopsias debe ser múltiple debido a la posibilidad de que la afectación sea parcheada y alejarse en lo posible del estoma para evitar cambios regenerativos e inflamatorios inespecíficos. También es aconsejable que incluyan zonas afectadas e indemnes (en caso de exploración patológica) y a ser posible la muscular mucosa y parte de la submucosa para incluir suficientes criptas y el tejido linfático asociado al intestino del injerto.

A pesar de que la toma periódica de muestras histológicas sigue siendo el método de elección para descartar rechazo, el hecho de ser una exploración que en ocasiones precisa

sedación y con riesgo potencial de complicaciones (1-5%) (hemorragia, perforación, etc.) justifica que los esfuerzos vayan dirigidos a encontrar pruebas no invasivas de detección de esta complicación. Se han postulado algunos medios como la flujometría por doppler-láser, análisis de ácidos biliares, granzima B, perforina, etc. Ninguno de ellos ha mostrado utilidad (361). Únicamente la citrulina y la calprotectina fecal podrían tener algún papel.

La *citrulina* es un aminoácido producido exclusivamente por el enterocito a partir de la conversión de la glutamina. Dado su origen específicamente enterocitario, ha demostrado su utilidad como marcador de masa enterocitaria y predictor pronóstico en el fracaso intestinal secundario a intestino corto. Se ha propuesto como un marcador de rechazo intestinal desde 2001 (362) asumiendo su afectación como marcador de daño enterocitario. Según unos estudios preliminares (363), los niveles de citrulina alcanzan su punto más bajo a los 7 días del trasplante. A partir de ese momento comienzan a ascender hasta alcanzar un nivel estable a los 90-120 días post-trasplante. Posteriormente se intentó establecer una relación entre los niveles de citrulina y la gravedad del rechazo, obteniendo sólo una discreta diferencia entre el grupo de rechazo leve o moderado frente al grave. Además no mostró capacidad predictiva alguna. Posteriormente algún estudio (364) ha encontrado que niveles $<13 \mu\text{mol/L}$ son predictivos de rechazo moderado-grave. Este punto no es compartido por otros grupos (361). Algunos estudios apoyan el hecho de ser un marcador de daño enterocitario, pero absolutamente inespecífico, no siendo útil para distinguir entre rechazo e infección (365). En un reciente estudio se observó que niveles por encima de $20 \mu\text{mol/L}$ tienen un gran valor predictivo negativo para descartar rechazo en cualquier grado y por encima de $10 \mu\text{mol/L}$ para el rechazo grave (366). En nuestra serie se ha objetivado un descenso en los niveles de citrulina en pacientes trasplantados con rechazo moderado-severo, aunque también en un paciente con enteritis por rotavirus (149).

La *calprotectina* es una proteína involucrada en múltiples procesos intra y extracelulares. Se encuentra a una alta concentración en el citoplasma de los neutrófilos, por lo se eleva en las heces en procesos que cursan con infiltración por leucocitos de la mucosa intestinal. Altos niveles de calprotectina fecal se han correlacionado con el grado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (367). En un estudio piloto inicial, Sudan et al agruparon las determinaciones realizadas en un grupo de trasplantes intestinales en grupo

de control, rechazo, enteritis viral y enteritis no específica. Pareció existir una diferencia de los niveles de calprotectina fecal entre el grupo control y el grupo de rechazo y la enteritis viral (368), encontrando que el riesgo de rechazo en pacientes con niveles de calprotectina normales (<92 ng/ml) era muy bajo. Posteriormente, otros estudios (369, 370) demostraron una diferencia de niveles entre el grupo sin patología (< 100 ng/ml) y los grupos de rechazo, infección, ileítis ulcerativa y otros trastornos inflamatorios, aunque no fue útil para distinguir entre estas patologías. Otro estudio posterior de mayor tamaño del grupo de Omaha (371) sí observó diferencia entre el grupo de rechazo (niveles más altos) y otras condiciones patológicas (enteritis infecciones o inespecífica).

h. COMPLICACIONES

Complicaciones quirúrgicas

Desde que se llevaron a cabo los primeros trasplantes intestinales hasta el momento actual, se han producido numerosos avances en la técnica quirúrgica que han hecho que las complicaciones hayan disminuido considerablemente. Por ejemplo, en los momentos iniciales se realizaba una disección completa de la vía biliar con una hepático-duodenostomía al intestino injertado. Con esta técnica las complicaciones biliares llegaban a presentarse hasta en un 12% de los casos. Desde que se preserva el hilio hepático, las complicaciones relacionadas con la vía biliar prácticamente han desaparecido.

Las primeras dificultades técnicas derivan de la patología previa al trasplante. Es relativamente frecuente encontrar un *duodeno nativo dañado* por cirugías previas. Si el trasplante a realizar es un multivisceral el duodeno no constituye un problema, pero sí puede serlo en el caso de desear preservarlo para la realización de un trasplante intestinal aislado. En ese caso, a veces hay un riesgo elevado de perforación. El *sangrado* asociado a la disfunción hepática también puede constituir un problema. Frecuentemente es necesario el uso de concentrados de factores de la coagulación o derivados sanguíneos. Otro desafío es el *cierre de la pared abdominal*. Con frecuencia se trata de pacientes con múltiples laparotomías, lo que implica cicatrices y pérdida de tejido. A eso se añade la falta de espacio intraabdominal en relación con el hecho de que muchos pacientes son prácticamente

anentéricos y han perdido el derecho a espacio dentro de la cavidad abdominal. Por todo ello, existe peligro de tensión en la herida quirúrgica con el riesgo de dehiscencia que supone y, a menudo, es necesario el uso de prótesis sintéticas, aunque debe evitarse su uso por el riesgo de infección que conlleva. Algunos grupos han optado por incluir en el injerto pared abdominal del donante con buenos resultados (372). A veces se hace necesaria una reducción del injerto cuando hay mucha disociación entre el peso del donante y el del receptor.

Otras complicaciones son la posibilidad de desarrollar *abscesos intraabdominales*, bien por perforaciones en relación con la realización de endoscopias y biopsias de control, por la dehiscencia de anastomosis o por la contaminación de la cavidad abdominal al retirar en intestino nativo. Se han descrito abscesos intraabdominales de naturaleza quillosa debido a la resección intestinal con interrupción del drenaje linfático que no se reconstruye al implantar el injerto. Este tipo de complicación puede resolverse proporcionando inicialmente una alimentación pobre en grasa hasta que el flujo linfático se restablece.

Las complicaciones derivadas de las *anastomosis vasculares* son especialmente graves, llegando a precisar la transplantectomía por sangrado o trombosis.

Como puede entenderse, a pesar de haber mejorado la técnica, las complicaciones quirúrgicas siguen siendo frecuentes. Tanto que algunos grupos comunican tasas de reintervención en torno al 60% en relación con trombosis, sangrado, dehiscencia de anastomosis o abscesos (352, 373); el de Nebraska llega a comunicar hasta un 77 % (374).

Complicaciones infecciosas

El receptor de un trasplante intestinal es susceptible de sufrir numerosas infecciones, ya que está sometido a una intensa inmunosupresión sobre todo en los primeros momentos. Este riesgo se ve incrementado en el caso de recibir tratamiento por un rechazo. También el tiempo de isquemia parece asociarse a un riesgo aumentado de sepsis. Un tiempo de isquemia menor de 7 horas se asocia a un 14% de incidencia de traslocación bacteriana. En cambio si la isquemia se prolonga por encima de 9 horas, la traslocación se produce hasta en el 76% de los pacientes (375, 376). Las infecciones pueden ser víricas, bacterianas o fúngicas.

- **Infecciones bacterianas:** Son más frecuentes en los primeros momentos post-trasplante (primeros 30 días). El origen suele ser nosocomial, y los gérmenes más frecuentemente implicados son *Staphylococcus* sp, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella*, *Proteus*, *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa* (377).

Tabla 36. Interacciones de los antimicrobianos con el tacrolimus (378)

ANTIMICROBIANOS	INTERACCIÓN SOBRE TACROLIMUS
RIFAMPICINA	Reducción niveles
ERITROMICINA	↑ aumento niveles
CLARITROMICINA	↑ aumento niveles
AZITROMICINA	No descrito
CIPROFLOXACINO	No descrito
LEVOFLOXACINO	No descrito
AMINOGLUCÓSIDOS	Suma de toxicidad
COTRIMOXAZOL	↑↑ aumento niveles
ERITROMICINA IV	↑↑ aumento niveles
CLORANFENICOL	↑ aumento niveles
VANCOMICINA	Suma de nefrotoxicidad

Los puntos de origen suelen ser la vía central o traslocaciones bacterianas procedentes de la luz intestinal. Hay que tener en cuenta que a veces las manifestaciones clínicas están atenuadas por la inmunosupresión y que la eficacia del tratamiento antibiótico puede alterarse por la interacción con los fármacos inmunosupresores. A su vez, los antibióticos pueden alterar los niveles de tacrolimus en función de su efecto sobre el sistema del citocromo P-450, principal ruta metabólica del tacrolimus. En la Tabla 36 se describen los antibióticos que más frecuentemente interfieren en la farmacocinética del tacrolimus. Es importante un inicio precoz de la antibioterapia con antibiótico de amplio espectro hasta conocer los resultados de hemocultivo.

- **Infecciones víricas:** Son también causa de morbi-mortalidad. Entre ellas destacan las producidas por virus del grupo herpes: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus herpes simple (VHS), virus herpes 6 (VH6) y otros virus, fundamentalmente respiratorios y entéricos: adenovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), rotavirus y norovirus. El caso de los virus herpes es especialmente importante, ya que al riesgo de adquirir la infección por vía exógena se añade la posibilidad de transmisión de la infección en estado latente o activo desde el donante. El hecho de que sean niños, con frecuencia seronegativos en el momento del trasplante, le da especial relevancia, ya que la primoinfección suele ser más grave que las reactivaciones.

La infección por *citomegalovirus* (CMV) es la más frecuente en el paciente trasplantado. Es importante tener filiado al receptor previo al trasplante mediante serología, aunque ésta puede ser difícil de interpretar en el caso de niños menores de 18 meses en los que todavía puedan persistir inmunoglobulinas transferidas por la madre a través de la placenta. A efectos prácticos, los receptores menores de 18 meses son considerados seronegativos, en independencia del resultado de su serología. Sin profilaxis, el 25-50% de los pacientes trasplantados experimentarán enfermedad clínicamente relevante por este virus. Hay que aclarar que el aislamiento en una muestra (aunque sea sangre) no es sinónimo de enfermedad por CMV. Los criterios para definir la enfermedad por CMV están descritos en la Tabla 37 y debe diferenciarse de la infección por CMV que sería la evidencia de replicación de CMV sin signos clínicos. La enfermedad por CMV es más frecuente entre el 2º y 3º mes post-trasplante. Las *manifestaciones clínicas* son variadas, pudiendo producir desde un síndrome febril con o sin leucotrombocitopenia sin evidencia de afectación visceral hasta una enfermedad diseminada. La retinitis es excepcional, pero la afectación del injerto es, en cambio, frecuente.

Como se ha mencionado, la adquisición de la infección por CMV a través del órgano trasplantado (receptor seronegativo con donante positivo) hace que el receptor tenga alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. El uso de fármacos antilinfocíticos también supone mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad (379, 380). El uso de calcineurínicos

(tacrolimus) o esteroides no incrementa el riesgo de reactivación del CMV, pero una vez reactivado contribuyen al mantenimiento de la replicación (381).

Tabla 37. Definiciones de la enfermedad por CMV (Conferencia de Consenso Internacional, Estocolmo 1996).

-
-
- **Síndrome viral:** Presencia de fiebre > de 38,2° C durante más de 3 días consecutivos con o sin leucotrombocitopenia junto con un hemocultivo o una antigenemia francamente positiva y en ausencia de otras causas que justifiquen la fiebre.
 - **Neumonía:** Síntomas clínicos de infección pulmonar más infiltrado radiológico o bien hipoxemia junto con la detección de CMV en el LBA o en una biopsia pulmonar.
 - **Enfermedad gastrointestinal:** Síntomas gastrointestinales (diarrea sanguinolenta, hemorragia digestiva, dolor etc.) más la demostración histológica de la presencia de CMV en biopsias de lesiones del tracto gastrointestinal.
 - **Hepatitis:** Anormalidades de la bioquímica hepática compatibles con hepatitis más la presencia de signos histológicos inequívocos de infección por CMV, o bien la presencia de signos histológicos compatibles más la demostración simultánea del virus en el hígado mediante cultivo o inmunohistoquímica.
 - **Infección diseminada:** Afectación de 2 o más órganos.
-
-

Dada la frecuencia y la potencial gravedad de la infección, se aconseja realizar *prevención* de la infección por CMV. A este respecto existen dos posturas: la profilaxis (uso de antivíricos a bajas dosis antes de la infección o reactivación) y el tratamiento preventivo (vigilancia de replicación viral e inicio de terapia cuando la carga viral aumente, antes de

presentar manifestaciones clínicas). Ambas medidas han mostrado su eficacia aunque parece que en pacientes de riesgo (D+/R-, niños, trasplante intestinal) la profilaxis tendría algunas ventajas frente al tratamiento precoz. Se aconseja que la duración de la profilaxis sea de 3-6 meses en la mayoría de los trasplantes, pero en el caso del trasplante intestinal es conveniente un mínimo de 6 meses (en el caso receptor positivo podría reducirse a 3-6 meses). Si se han usado fármacos deplecionantes de linfocitos, se aconseja mantenerla hasta que el recuento de éstos sea mayor de $1000/\text{mm}^3$. Si el paciente presenta un episodio de rechazo que precisa tratamiento con fármacos antilinfocíticos debe reiniciarse la profilaxis durante 1 a 3 meses. Se utiliza inicialmente ganciclovir IV a 5 mg/kg/día (algunos centros utilizan 10 mg/kg/día durante las dos semanas iniciales post-trasplante) pasando a valganciclovir oral cuando la tolerancia digestiva esté asegurada (382-384). No hay consenso acerca de la utilización simultánea de gammaglobulina anti-CMV en la profilaxis, pero no hay estudios que avalen su uso. La vacuna anti-CMV está en fase de ensayo clínico y los resultados iniciales son muy modestos.

El *tratamiento* de elección en la *enfermedad por CMV* es el ganciclovir intravenoso, aunque en algunos tipos de trasplante de adultos el valganciclovir se ha mostrado eficaz, a dosis de 10 mg/kg/día hasta que se obtengan una o dos cargas virales negativas (deben realizarse mediciones semanales), pero no debe ser menor de 2 semanas. Se aconseja asociar a gammaglobulina en caso de neumonitis, enteritis y en hipogammaglobulinemia. La eficacia está por encima del 80%, aunque un 15-20% de los tratados experimentan una recidiva al suspender el tratamiento, más frecuente en los pacientes con antigenemia positiva a los 14 días del tratamiento. Generalmente la respuesta a un nuevo ciclo de tratamiento es satisfactoria. Entre los efectos secundarios más importantes se encuentran la mielotoxicidad (leucopenia fundamentalmente), que a veces precisa reducción de la dosis o el uso de factor estimulante de colonias (G-CSF), y nefrotoxicidad. Con los datos actualmente disponibles no se aconseja el uso de valganciclovir oral en el tratamiento de la enfermedad por CMV, aunque sí sería válido su uso en reactivaciones asintomáticas (385). Es aconsejable, cuando sea factible, ajustar la inmunosupresión a los niveles más bajos posibles. La respuesta clínica se produce habitualmente a los 5-7 días de iniciado el tratamiento y su eficacia debe medirse por antigenemia (útil si los neutrófilos son $> 1000/\text{mm}^3$) o PCR cuantitativa. En caso

de intolerancia o fracaso del tratamiento la alternativa es el foscarnet, aunque existe escasa experiencia de uso en los pacientes trasplantados. La persistencia de cargas altas de CMV durante las 3 primeras semanas del tratamiento no debe ser interpretada como fracaso del mismo. No se aconseja el uso de cidofovir, por la frecuencia de resistencias cruzadas. Otros fármacos potencialmente útiles son la leflunomida, el marivavir o el artesunato aunque existe poca experiencia. Algunos estudios encuentran menor incidencia de infección por CMV cuando se utiliza sirolimus como inmunosupresor, por lo que se especula con la posible indicación de cambiar a este fármaco en caso de infecciones recidivantes o resistentes (386, 387).

El virus de Epstein-Barr (EBV) es también un factor asociado a morbilidad. Puede producir un cuadro mononucleósico similar al paciente inmunocompetente cuando se produce la primoinfección y mucho más importante es su capacidad para inducir un síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPPT). El uso de fármacos deplecionantes de linfocitos también constituye un factor de riesgo para contraer o reactivar la infección. El uso de ganciclovir profiláctico en pacientes de alto riesgo (receptor EBV-/donante +) parece reducir la incidencia de SLPPT (388). Es útil monitorizar la carga viral mediante PCR fundamentalmente por su gran valor predictivo negativo (389). En el caso de detectar un incremento rápido en el número de copias puede estar indicado disminuir la inmunosupresión en la medida de lo posible. El uso de ganciclovir puede ser útil, pero los estudios no son concluyentes (389, 390). Tampoco está establecido el papel de la IgG-antiCMV. No está indicado el uso de rituximab profiláctico en el trasplante intestinal (385). Otros *virus del grupo herpes* como el VHS o el VVZ, producen cuadros similares a los del individuo inmunocompetente, aunque de mayor gravedad, pudiendo producir neumonía y más raramente afectación hepática o encefalitis. El uso profiláctico de ganciclovir parece proteger también de la afectación por estos virus, aunque el tratamiento de elección es el aciclovir y el foscarnet, en caso de resistencia a éste. Es especialmente útil el uso de la vacuna anti-VZV en el pretrasplante. En el caso de exposición al virus VVZ, estaría indicado el tratamiento con aciclovir y la administración de gammaglobulina en las primeras 72 horas post-exposición. Dado que en nuestro país no se dispone de gammaglobulina hiperinmune específica anti-VVZ, se puede utilizar gammaglobulina polivalente.

El virus herpes 6 (VH6) provoca en el individuo sano la roséola infantil o exantema súbito. En el paciente inmunosuprimido se han comunicado casos de encefalitis, gastroenteritis, neumonía, hepatitis y mielosupresión. No hay estudios que evalúen la eficacia del tratamiento. Estudios *in vitro* sugieren que el virus es inhibido por ganciclovir, foscarnet y cidofovir, aunque en la mayor parte de los casos comunicados se ha utilizado ganciclovir, foscarnet o ambos (391). El virus herpes 7 (VH7) produce manifestaciones clínicas muy similares la VH6. Se especula con la posibilidad de que ambos sean inmunomoduladores, disminuyendo el umbral de susceptibilidad para otras infecciones oportunistas como el CMV. No hay recomendaciones establecidas para la vigilancia post-trasplante de estos virus. El virus herpes 8 (VH8) es el responsable de entidades como el sarcoma de Kaposi, el linfoma de efusión primaria y algunas formas de enfermedad de Castleman multicéntrica, todos ellos trastornos linfoproliferativos asociados a estados de inmunodepresión. Infecta a linfocitos B y la vía de transmisión es habitualmente sexual, por lo no suele afectar a los niños.

Otros virus que frecuentemente afectan al paciente trasplantado son adenovirus, virus entéricos (rotavirus, norovirus), virus respiratorios (VRS, bocavirus, coronavirus), parvovirus B19, etc.

El *adenovirus* es causa frecuente de infección tras el trasplante, estando en torno al 20% según algunas series (392). Sus manifestaciones clínicas van desde una afectación leve o asintomática, fiebre autolimitada, gastroenteritis de mayor o menor intensidad hasta hepatitis o neumonitis letal. En el caso de los trasplantes intestinales la manifestación más frecuente es la enteritis provocando ulceraciones a veces difíciles de distinguir del rechazo. También es frecuente la reactivación tras una primera infección. El tratamiento no está bien establecido, aunque el descenso en la inmunosupresión es fundamental. El cidofovir a 5 mg/Kg una dosis semanal dos semanas y después a semanas alternas hasta la resolución de los síntomas es una de las pautas utilizadas (392). Se asocia a una alta toxicidad renal, por lo que se asocia la administración de Probenecid. También se ha utilizado con éxito a 0,5-1 mg/kg a días alternos, en caso de insuficiencia renal (393).

El *norovirus* ha sido descrito recientemente como causa de disfunción del injerto en receptores de trasplante intestinal. Pertenece a la familia de los calicivirus y antes era conocido como virus Norkwalk. Es la causa más frecuente de gastroenteritis epidémica en

adultos y la segunda en niños tras el rotavirus. Cuando afecta a individuos inmunocompetentes provoca en general un cuadro de gastroenteritis leve, pero en el caso de inmunocomprometidos puede producir cuadros graves y si se trata de trasplante intestinal disfunción prolongada del injerto (394). Es importante incluirlo en el diagnóstico diferencial de la diarrea prolongada porque no se detecta en los controles bacteriológicos rutinarios en heces ni en las muestras tejido de injerto y frecuentemente se plantea el diagnóstico diferencial clínico y anatomopatológico con el rechazo (394, 395). Este hecho es de vital importancia ya que comporta una actitud terapéutica completamente opuesta. El diagnóstico se realiza mediante PCR en muestra fecal o mucosa intestinal. El tratamiento consiste en disminuir la inmunosupresión y terapia de soporte hidroelectrolítico y frecuentemente nutricional. Existe algún caso anecdótico tratado con inmunoglobulina humana por vía oral (396).

- **Infecciones fúngicas:** Son de especial importancia las infecciones fúngicas, fundamentalmente por *Cándida* sp, que además se ven favorecidas por el uso de antibioterapia de amplio espectro. El tratamiento de elección es Anfotericina B liposomal de forma empírica inicial. Después de comprobada la especie, si no se trata de *C. glabrata*, *krusei* o *parapsilosis*, puede utilizarse Fluconazol. Debe prolongarse hasta dos semanas después del último hemocultivo positivo.

Otros hongos que afectan con frecuencia a los trasplantados son el *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *carinii*) y el *Aspergillus* sp. La infección por *Pneumocystis* ha disminuido de manera importante con el uso de la profilaxis. Es más frecuente entre el tercer y el sexto mes postrasplante. La infección por *Aspergillus* provoca cuadros graves de alta mortalidad y que precisa tratamiento con antifúngico (anfotericina B) a altas dosis y durante un tiempo prolongado.

- **Prevención de la infección:** es fundamental el tratamiento preventivo de las infecciones y éste empieza en el momento de ser considerado como candidato a trasplante con la administración de un calendario de vacunación lo más completo posible, ya que después del trasplante la administración de vacunas es menos eficaz por el tratamiento

inmunosupresor. El calendario vacunal pretrasplante es el mismo del niño sano, aunque a veces hay que aplicar las versiones aceleradas debido a los frecuentes retrasos derivados de las incidencias médicas que han impedido su aplicación. La única excepción es la administración de vacunas de virus vivos (triple vírica, varicela) que deben evitarse si el paciente ya es un candidato formal, ya que impide la realización del trasplante en las siguientes cuatro semanas de su aplicación. Tras el trasplante, si no hay incidencias, puede reiniciarse el calendario vacunal al año aproximadamente, sabiendo que la eficacia es menor. Las vacunas de virus vivos están contraindicadas de forma indefinida. Debe aconsejarse la vacunación antigripal anual para el receptor y, más importante, para los convivientes.

Es de especial importancia *la vacunación frente al neumococo* (397) porque con frecuencia estos pacientes quedan asplénicos tras el trasplante. Hay dos tipos de vacunas antineumocócicas:

- Vacunas conjugadas: efectivas desde los 2 meses de edad. Hay dos comercializadas, la 10-valente (Synflorix®) y la 13-valente (Prevenar 13®). Por la epidemiología actual en España la de elección es la 13-valente. La vacuna heptavalente ha dejado de comercializarse en nuestro país.
- Vacuna polisacárida no conjugada: 23-valente (Pneumo 23®), indicada para mayores de 5 años o de 2 años que previamente han recibido la conjugada. En general debe utilizarse un calendario secuencial.

Otras medidas profilácticas son, por ejemplo, la profilaxis frente al CMV. Las medidas utilizadas frente a este virus varían según el centro, como ya se ha expuesto anteriormente. Se insiste en la recomendación de monitorizar la replicación viral.

No existen unas recomendaciones claras frente a la prevención de infecciones bacterianas. Se recomienda una cobertura antibiótica de amplio espectro durante los momentos iniciales postrasplante, pero no hay una duración determinada. Algunos programas también realizan descontaminación intestinal, aunque sin demasiado fundamento.

Se aconseja también realizar profilaxis de infección antifúngica para *Candida* con fluconazol o anfotericina B liposomal durante un tiempo no bien establecido, aunque algunas recomendaciones sugieren un plazo de entre 1 y 4 semanas postrasplante (398). En el caso del *Pneumocystis jirovecii* se aconseja cotrimoxazol una dosis diaria de 2,5 mg/kg o dos

dosis tres días por semana durante un mínimo de 6-12 meses, aunque algunos autores aconsejan que en el trasplante intestinal y pulmonar, por ser de alto riesgo, la profilaxis se mantenga toda la vida. Este fármaco protege además de las infecciones por *Toxoplasma* y *Listeria*. Otras alternativas son la atovaquona y la pentamidina en caso de alergia o intolerancia al cotrimoxazol.

Rechazo

El rechazo es una complicación frecuente que dificultó el desarrollo del trasplante intestinal en los primeros tiempos. Como ya se ha comentado, la especial carga inmunológica del intestino lo hace especialmente susceptible a esta complicación. El órgano trasplantado posee una gran cantidad de tejido linfoide y es en general aceptado que las células presentadoras de antígeno (CPA) del donante juegan un papel primordial en el desarrollo de la respuesta inmune. Estos linfocitos pasajeros del donante emigran desde el tejido trasplantado hasta los órganos linfoides secundarios del receptor (bazo y ganglios linfáticos) donde contactan con sus linfocitos T *naïve* activándolos. Este fenómeno se ve favorecido por el daño isquémico y/o de preservación. Por otra parte, también las CPA del receptor reconocen los antígenos del donante y estimulan de forma indirecta también a los linfocitos T. La vía directa (estimulación por linfocitos del donante) predomina en los momentos iniciales post-trasplante, mientras que la indirecta es la vía fundamental en las etapas más tardías y está más relacionada con el desarrollo de rechazo crónico. Además de este estímulo por las CPA, para que la activación de los linfocitos T sea completa es necesaria la presencia de otros factores activadores (linfoquinas, interleuquinas, etc). Una vez que estos linfocitos han completado su activación el proceso inflamatorio puede seguir dos vías. Por una parte puede provocarse un *rechazo celular* por medio de linfocitos T citotóxicos. Por otra parte, la activación de los linfocitos B por parte de las células T, llevan a la producción de anticuerpos específicos frente a los antígenos del donante apareciendo un *rechazo humoral*. Una vez que la activación ha sido completada, se produce la formación de células de memoria tanto de la estirpe B como T. Este fenómeno es de crucial importancia a la hora de afrontar un retrasplante.

- **Rechazo celular agudo:** el diagnóstico y tratamiento del rechazo celular agudo sigue siendo uno de los puntos capitales en el manejo del trasplante, ya que una demora puede conducir a la pérdida del injerto. El desarrollo del rechazo agudo es complejo. Tras el trasplante, el sistema inmune local del donante es sustituido de forma progresiva por el del receptor durante un periodo que oscila entre semanas y meses. Esa infiltración del injerto por parte del tejido linfóide del receptor es crucial, ya que si no se modera por medio de la inmunosupresión, puede dar lugar al desarrollo de un rechazo. La normal distribución de este tejido linfóide asociado al intestino explica la posible afectación parcheada y su predilección por el íleon. Ya se ha nombrado un posible papel protector del hígado cuando se incluye en el injerto. Según datos del Registro (194), la incidencia de rechazo es del 57% para trasplantes intestinales, 39% para hepatointestinales y 48% multiviscerales, lo que indica una tendencia levemente superior al rechazo en los casos de injerto intestinal. Otras series apoyan este hallazgo, encontrando además que el rechazo es más grave y refractario. (335, 348, 399).

Ya se han mencionado los métodos de monitorización y diagnóstico del rechazo agudo. Como se ha comentado, la clínica junto con los *hallazgos endoscópicos e histológicos* son los pilares básicos. El rechazo celular agudo se caracteriza por una combinación variable de apoptosis de las células profundas de las criptas, un infiltrado mixto y un daño epitelial críptico. Aunque la apoptosis es considerada el hallazgo fundamental en el rechazo, no es específico y puede verse en otras situaciones como el daño de preservación, la isquemia o las infecciones. Se han descrito criterios histológicos para graduar el rechazo agudo celular basado en la gravedad de las alteraciones histopatológicas (400). Los parámetros valorados son el incremento en las apoptosis de las criptas, la regeneración epitelial críptica e infiltrado inflamatorio y la distorsión/atrofia de la arquitectura vellositaria. De esta forma el rechazo es clasificado como indeterminado, leve, moderado y grave (ver tabla 38).

De estos criterios se deduce que para diagnosticar un rechazo celular agudo hacen falta un mínimo de 6 apoptosis/10 criptas. El infiltrado inflamatorio suele ser mixto incluyendo linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos. El grado de infiltración es variable y en muchos casos la apoptosis predomina sobre el infiltrado.

Tabla 38. Criterios histopatológicos de gradación del rechazo agudo celular (360, 403, 404)

Rechazo agudo celular indeterminado

- Infiltrado mínimo y localizado
- Mínimo daño epitelial críptico. Apoptosis epitelial críptica incrementada con < 6 cuerpo apoptóticos/10 criptas
- Arquitectura normal o mínima distorsión
- No ulceración mucosa
- Hallazgos insuficientes para diagnóstico de rechazo celular agudo leve

Rechazo celular agudo leve (Grado 1)

- Infiltrado inflamatorio leve y localizado con linfocitos activados
- Daño epitelial críptico leve. Apoptosis epitelial críptica incrementada con > 6 cuerpos apoptóticos/10 criptas
- Distorsión de la arquitectura leve
- No ulceración mucosa

Rechazo celular agudo moderado (Grado 2)

- Infiltrado inflamatorio extenso a lo largo de la lámina propia
- Daño epitelial críptico difuso. Apoptosis epitelial críptica incrementada con apoptosis confluyente focal
- Distorsión de la arquitectura pronunciado
- Posible arteritis de la íntima leve o moderada
- No ulceración mucosa

Rechazo celular agudo grave (Grado 3)

- Hallazgos del rechazo moderado con ulceración mucosa
 - Posible arteritis severa de la íntima o transmural
-
-

Según algunos autores la apoptosis es más intensa en los rechazos más tardíos (más de 100 días post-trasplante) mientras que el infiltrado es predominante en los precoces (401). Puede aparecer criptitis, pero los abscesos crípticos son raros. En los rechazos graves se puede producir un exudado mucopurulento con la formación de pseudomembranas como consecuencia de la destrucción mucosa. Si se obtienen las muestras de tejido necrótico o ulcerado pueden no ser visibles los cambios asociados al rechazo. Algunos estudios han utilizado el término *rechazo exfoliativo* para describir una forma de rechazo agudo celular con exfoliación mucosa (402). Es un término descriptivo endoscópico y no una entidad independiente.

La sintomatología es inespecífica: aumento de pérdidas fecales, fiebre, distensión abdominal, etc. En algunos casos, sobre todo si la integridad mucosa está muy afectada, puede añadirse sintomatología derivada de la traslocación bacteriana. En caso de duda, será necesario control endoscópico para descartar o confirmar el diagnóstico.

Una vez que el diagnóstico ha sido realizado, es importante iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, ya que de ello depende la supervivencia del injerto.

La mayoría de los grupos utilizan bolos de esteroides intravenosos como tratamiento de primera línea. Dependiendo del grado del rechazo, las dosis oscilan entre un solo bolo hasta tres dosis diarias de metilprednisolona a 10-20 mg/kg (máximo 1 gramo) con descenso posterior en 5-7 días, similar al utilizado en el post-trasplante inmediato. Los niveles de tacrolimus son ascendidos hasta 15-20 ng/dL. En ocasiones, los niveles de tacrolimus están paradójicamente elevados en el momento de la presentación del episodio de rechazo por la alteración de la metabolización del tacrolimus por parte del enterocito afectado por la inflamación (405). Si el episodio ha sido leve, la mayoría de los grupos vuelen a la dosis de esteroide que recibía antes del episodio de rechazo. Si el episodio es corticorresistente o severo, se utilizan sueros antilinfocíticos (OKT3, timoglobulina o alemtuzumab). En ocasiones es necesaria la transplantectomía.

- **Rechazo humoral:** recientemente se ha descrito el rechazo humoral o mediado por anticuerpos como una complicación que puede conducir a la pérdida del injerto. Se produce por el desarrollo de anticuerpos específicos (IgG) anti-HLA del donante (DSA: donor specific

antibody en inglés). En la patogenia intervienen, por tanto, los linfocitos B, células plasmáticas y otros mediadores como el sistema de complemento. Según el mecanismo de producción de los anticuerpos se han descrito varios fenotipos clínicos (406).

El rechazo hiperagudo se produce por anticuerpos preformados. La sensibilización se produce por transfusiones, embarazos, trasplantes previos, etc. Es más frecuente en el caso de trasplantes previos con episodios de rechazo. La respuesta inflamatoria va dirigida contra el endotelio del injerto activando el complemento provocando el depósito de fibrina y plaquetas con isquemia y necrosis. Es una complicación grave que habitualmente conduce a la pérdida rápida del injerto y que se presenta de forma inmediata tras la reperusión. Se especula con la utilidad de la determinación de anticuerpos altamente reactivos frente a un panel de antígenos HLA y en base a éstos realizar pautas de desensibilización en pacientes con altos niveles de estos anticuerpos antes de la realización del trasplante. La experiencia en este terreno es escasa y de momento los resultados no han sido muy esperanzadores, aunque algunas pequeñas series refieren buenos resultados con recuperación de los injertos tras tratamiento agresivo con OKT3, PGE₂ y corticoides a altas dosis (407).

El rechazo grave precoz se produce en las primeras semanas post-trasplante. Generalmente se produce por sensibilización previa con bajo título de anticuerpos. En estos casos la prueba cruzada puede ser negativa. Se producen anticuerpos neoformados en respuesta a células B de memoria previamente generadas.

La ausencia de sensibilización es un dato positivo, pero no elimina la posibilidad de que se produzca un rechazo humoral. Se pueden producir anticuerpos anti-HLA mediante un proceso célula T-dependiente produciéndose un *rechazo precoz humoral de novo* generalmente en semanas o meses después del trasplante. Este supuesto es el más difícil de distinguir del celular agudo.

Por último se describe un rechazo tardío humoral de novo, descrito en trasplante renal y cardíaco. Se produce más de un año después de tener un injerto con función estable. Generalmente es lentamente progresivo, por lo que a menudo se diagnostica tardíamente. En la histología presenta vasculopatía crónica y fibrosis.

El diagnóstico se realiza mediante los hallazgos histológicos y la demostración de DSA. La traducción histológica del fenómeno es la aparición de congestión mucosa, infiltrado

neutrófilico y microtrombos de fibrina y plaqueta afectando a pequeños vasos. Se ha propuesto la utilidad diagnóstica de la presencia de la fracción de complemento C4d en las células endoteliales del donante mediante inmunofluorescencia o inmunohistoquímica, pero, aunque los resultados son preliminares, parece ser poco sensible y específico (408-410). La importancia de identificarlo adecuadamente está en relación con el diferente abordaje terapéutico respecto al rechazo celular.

El tratamiento se basa en la eliminación de anticuerpos circulantes por medio de plasmaféresis, inhibiendo los anticuerpos residuales con inmunoglobulina IV o la depleción de células B con rituximab. Los corticoides, calcineurínicos o antilinfocíticos pueden prevenir la aparición del rechazo humoral, impidiendo la síntesis de anticuerpos de novo a partir de la activación por parte de los linfocitos T, pero una vez establecido el proceso, no son capaces de detenerlo. La *gammaglobulina IV* es un elemento esencial en los protocolos de desensibilización pretrasplante y en el tratamiento del rechazo humoral establecido, aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce. En ocasiones se utiliza combinado con *plasmaféresis*. Estos tratamientos deben administrarse de forma repetida, ya que de lo contrario se podría producir un fenómeno de rebote (408). El *rituximab*, anticuerpo anti-CD20, es un agente deplecionante de linfocitos B. En rechazo renal se utilizan cuatro dosis semanales a 375 mg/m². Su efecto se inicia a las 24-72 horas y se mantiene durante 1-2 años (411). Todos estos tratamientos no afectan a las células plasmáticas, pero si el *bortezomib*, un inhibidor del proteosoma 26S. Se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple. Debe utilizarse en combinación con otros métodos (plasmaféresis, inmunoglobulina...), ya que sólo afecta a las células plasmáticas, no a los linfocitos B ni a los anticuerpos preformados. Existen pocos estudios, realizados en trasplantados renales, en protocolos de desensibilización y con seguimientos cortos por lo que son necesarios más ensayos para recomendar su uso sistemático. Están descritos frecuentes efectos secundarios (neuropatía, depresión medular, síntomas digestivos, etc.) que también deben ser controlados. En el caso de trasplante intestinal en niños sólo se ha comunicado su uso en un caso combinado con esteroides, OKT3 y rituximab con éxito (412) y en otro caso en que, aunque consiguió controlarse el componente agudo, evolucionó a un rechazo crónico con disfunción del injerto (413). Por último, y dirigido contra el último eslabón de la cascada, se

ha utilizado el *eculizumab*. Es un anticuerpo monoclonal bloqueante de la fracción C5 del complemento por lo que se inhibe la activación del mismo, impidiendo que se produzca la lesión histológica. Se utiliza en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y se ha utilizado también en la profilaxis y tratamiento del rechazo humoral renal. No se ha comunicado su uso en ningún trasplante intestinal.

- **Rechazo crónico:** a medida que la supervivencia del paciente y el injerto han ido en aumento, el rechazo crónico ha adquirido relevancia y se ha convertido en una de las principales causas de pérdida del injerto. Se presenta habitualmente como un cuadro de aparición lenta e insidiosa, pero progresiva. Se calcula una incidencia aproximada del 8% y según algunas series, el haber presentado un rechazo agudo severo es un factor de riesgo para desarrollar rechazo crónico (414). También el daño de isquemia/reperfusión se ha postulado como factor de riesgo. Otro factor asociado a mayor incidencia de rechazo crónico es la infección por CMV o EBV, aunque probablemente esté más en relación con la disminución de los niveles de inmunosupresión que con la infección en sí misma.

El cuadro clínico suele consistir en diarrea persistente con ulceración mucosa que no responde al tratamiento habitual del rechazo agudo.

Las lesiones características de rechazo crónico (arteriopatía obliterante con engrosamiento concéntrico de la íntima de grandes y medianos vasos) no se aprecian en las biopsias que se realizan de rutina, ya que dichos vasos no están presentes en la mucosa. No obstante, la clínica junto con alteraciones inespecíficas como fibrosis, pérdida de criptas, distorsión de la arquitectura o ulceraciones pueden hacernos sospechar el diagnóstico. Cuando se analizan las piezas de enterectomía, lo que se aprecia es un infiltrado inflamatorio mononuclear que se extiende desde la vecindad de las ramas principales de los vasos hacia el resto del mesenterio que provoca una fibrosis progresiva que envuelve el intestino, transformándolo en un paquete rígido de paredes adelgazadas, lo que se conoce como peritonitis esclerosante. Este fenómeno explica la manifestación del cuadro como disfunción del injerto con trastornos de la motilidad. En algunos casos se ha descrito fibrosis sin arteriopatía obliterante. En los casos de trasplante multivisceral, el páncreas es el órgano más frecuentemente afectado seguido del intestino y por último el hígado (415).

El pronóstico es malo con escasa respuesta al tratamiento, conduciendo habitualmente a una progresiva disfunción del injerto y retrasplante.

Síndrome linfoproliferativo

El riesgo de desarrollar cualquier tipo de tumor después de recibir un trasplante de órgano sólido está muy aumentado en relación con el uso de drogas inmunosupresoras. Aunque ha sido ampliamente descrito tras el trasplante de médula ósea, el síndrome linfoproliferativo es también una complicación frecuente y grave tras el trasplante intestinal. Es el tipo de tumor más frecuente en niños receptores de órgano sólido y el segundo en adultos tras el cáncer de piel (416). Es un grupo heterogéneo de trastornos linfoides con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y patológicas. La mayoría tienen su origen en las células B y aproximadamente el 80% están relacionados con la infección por VEB (417). En estadios precoces son proliferaciones polimórficas que pueden regresar al disminuir o retirar la inmunosupresión, pero en otras ocasiones se trata de trastornos monomórficos y se necesitan tratamientos más agresivos. Se clasifican según el esquema de la Organización Mundial de la Salud. (Tabla 39)

Se han propuesto el tipo de injerto, el régimen inmunosupresor y la primoinfección por VEB como factores de riesgo. Éste último factor puede ser la causa de que los niños, con más frecuencia seronegativos, están más predispuestos a desarrollar estos trastornos, especialmente cuando un paciente seronegativo recibe un órgano de un donante seropositivo. La inhibición de las células T permite la replicación incontrolada de células B secundaria al estímulo de la replicación viral.

La mayoría de ellos ocurren durante el primer año post-trasplante. Otros virus como el CMV (419) o el virus de la hepatitis C (420) se han postulado como implicados en estos procesos, aunque de forma menos frecuente. La incidencia varía con el tipo de injerto y es máxima tras el trasplante intestinal pediátrico oscilando entre el 11 % en el intestinal aislado y el 19 % si se trata de un trasplante multivisceral (194), seguido del trasplante pulmonar y cardíaco (5-10%) (421, 422), hepático (10%) (423) y renal (<5%) (424). Estas diferencias están probablemente ligadas a la cantidad de tejido linfóide del órgano trasplantado y la intensidad de la inmunosupresión utilizada.

Tabla 39. Clasificación de los SLPPT (418)

<p>Lesiones precoces: arquitectura ganglionar conservada. Más frecuente en primoinfección por VEB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hiperplasia plasmocitaria</i> • <i>SLPPT mononucleosis infecciosa-like</i>
<p>SLPPT polimórfico: infiltrado polimórfico. Pueden existir atipias celulares.</p>
<p>SLPPT monomórfico</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Células B</i> • <i>Células T/NK</i>
<p>SLPPT tipo linfoma Hodgkin clásico</p>

En cuanto a la medicación inmunosupresora, los anticuerpos anticélulas T (Timoglobulina[®], Atgam[®] y OKT3[®]) se han considerado como un factor de riesgo. Ni la inducción con alemtuzumab (anti-CD52, deplecionante de células B y T) (Campath[®]) ni los antagonistas del receptor de la IL-2, basiliximab (Simulect[®]) se han asociado con SLPPT (425). En cuanto a los inhibidores calcineurínicos, inicialmente se comunicó mayor incidencia de SLPPT con tacrolimus (Prograf[®]) comparado con ciclosporina (Neoral[®]) (426, 427), pero tras el aumento de la experiencia con tacrolimus y la utilización de niveles inferiores de este fármaco, estos resultados no se han repetido en estudios posteriores (428). Parece que el riesgo de SLPPT es bajo con el uso de micofenolato mofetilo (Cellcept[®]) (429) y los inhibidores mTOR, sirolimus y everolimus (430, 431).

Las manifestaciones clínicas del SLPPT son muy variables. Van desde un cuadro similar a un síndrome mononucleósico (más frecuente en la primoinfección) a síntomas constitucionales, masas adenopáticas, etc. La fiebre es el síntoma más frecuente. Las adenopatías y la hipertrofia amigdalar son también manifestaciones comunes en niños. Cuando la localización es en ganglios linfáticos el pronóstico es mejor, no obstante la afectación extraganglionar es muy frecuente y puede afectar a riñón, intestino, hígado, mediastino, piel, pulmones, etc. La incidencia de la afectación del injerto varía con el órgano trasplantado. Un registro europeo que engloba unos 200.000 receptores de órgano sólido

estimó que el injerto estaba afectado en un 10,3% en el trasplante renal, 16% en el cardiaco, 21,8 % en el hepático y 42,7% en los receptores de pulmón-corazón (432). En el trasplante intestinal, la incidencia oscila entre el 70 y el 80 % (433, 434). En este caso suele acompañarse de ulceración crónica y disfunción del injerto con diarrea y signos de malabsorción. La afectación del sistema nervioso central se ha descrito, pero es rara.

El diagnóstico precoz se correlaciona con un mejor pronóstico. Debe estar basado en el examen histopatológico de las muestras obtenidas de extirpación quirúrgica mejor que de punción con aguja, ya que de esta manera se obtiene mayor cantidad de tejido tumoral para evaluar. La ecografía y la tomografía computerizada son útiles en el estudio de extensión. La tomografía con emisión de positrones (PET/TAC) puede detectar áreas afectadas de pequeño tamaño que no es posible evidenciar con otras técnicas. Es especialmente útil para detectar afectación ósea. La resonancia magnética se utiliza para descartar afectación del sistema nervioso central (435). Con el fin de obtener un diagnóstico precoz, la vigilancia de la replicación del VEB se ha convertido en un arma útil para identificar a los pacientes en alto riesgo para desarrollar el SLPPT. La primoinfección es un importante factor de riesgo y los pacientes deben ser monitorizados para detectar la seroconversión. La cuantificación de la carga viral en pacientes seropositivos puede hacerse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés polymerase chain reaction). Con frecuencia, el SLPPT en niños va precedido de una alta carga viral. No obstante, el papel de la alta carga crónica es desconocido. Se han publicado algunos estudios pediátricos sobre la evolución de estos pacientes portadores de alta carga. Bingler et al (436) definen portador crónico de alta carga viral cuanto es de más de 16.000 copias/ml (o >200 copias/ 10^5 de células mononucleares en sangre periférica) durante seis meses o más. En este estudio, 20 sobre un total de 71 pacientes fueron clasificados de portadores crónicos de alta carga. Nueve, de estos 20 pacientes, desarrollaron SLPPT. Por otra parte, otros estudios muestran una baja incidencia de SLPPT en este tipo de receptores (437, 438). No hay consenso acerca de la frecuencia de vigilancia de carga viral. La mayoría de los grupos de adultos no recomiendan controles rutinarios (435).

Tampoco el tratamiento está claramente establecido. Es de común acuerdo que una *reducción en la inmunosupresión* es el tratamiento de primera línea con una alta tasa de

respuesta (45%), pero esta respuesta no siempre es mantenida (439). La respuesta a la disminución de la inmunosupresión es más frecuente en las lesiones precoces y en el SLPPT polimórfico. No obstante, la mayoría de los trastornos monomórficos no responden y hay que valorar el incremento en la incidencia de rechazo. La asociación con el VEB le confiere mejor pronóstico. La *terapia antiviral* inhibe la replicación del virus (ciclo lítico), pero no la transformación del linfocito B asociada a VEB. Es más, no es activa frente a células B infectadas de forma latente (440). Mejor que el tratamiento está indicada la profilaxis en los receptores negativos. Puede ser útil también en la hiperplasia linfoide asociada a infección primaria. En pacientes sin respuesta a la reducción de la inmunosupresión se pueden utilizar anticuerpos monoclonales. El *rituximab*, un anticuerpo monoclonal anti CD20 expresado en los linfocitos B, es útil en los tumores de células B. La respuesta oscila entre el 37 y el 69 % (441, 442), pero las recaídas son frecuentes (442). La *resección quirúrgica* cuando la enfermedad está localizada es altamente efectiva. La quimioterapia puede ser la primera opción de tratamiento en procesos claramente malignos como el linfoma de Burkitt o el linfoma T o en pacientes en los que hayan fallado otras opciones terapéuticas. La toxicidad de estos tratamientos es muy importante y se asocia a una alta mortalidad. Otras opciones son el interferon alfa-2b o la terapia celular. El *Interferon alfa-2b*, combinado o no con inmunoglobulina, tiene un efecto antiproliferativo, pero con un riesgo teórico de precipitar el rechazo mediante el aumento de la expresión del antígeno HLA en el injerto y promover la actividad de las células T CD8 (443). La *terapia celular* consiste en la infusión de linfocitos T citotóxicos de donante frente a antígenos específicos del VEB. Los resultados son alentadores, pero esta terapia no está disponible en la mayoría de los centros.

Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación frecuente tras el trasplante de órganos ricos en tejido linfoide, por lo que no es sorprendente que la frecuencia de esta complicación sea mayor en el trasplante intestinal que en el de otros órganos sólidos, dada la gran población linfoide de este injerto. Se calcula que la incidencia es aproximadamente de un 5% de los trasplantes intestinales, siendo ligeramente más frecuente en niños que en adultos (444). También parece ser más frecuente en el caso de trasplantes

multiviscerales que en el intestinal aislado (445). Se produce cuando los linfocitos T del donante, transferidos con el injerto, reaccionan contra los tejidos del receptor, siendo la piel, médula ósea, el hígado y el tracto gastrointestinal nativo los órganos más frecuentemente afectados. Tiene una alta morbi-mortalidad. Algunas series muestran la esplenectomía del receptor como un factor de riesgo para desarrollar esta complicación (444-446), ya que el bazo actuaría como filtro para los linfocitos del donante. Este hecho también se observa en los amplios estudios de trasplante de médula ósea (446). En otras series, parece que la preservación del bazo del donante en el trasplante multivisceral ejerce un efecto protector frente al rechazo, pero incrementa ligeramente la incidencia de EICH (336). El uso de globulina antilinfocítica parece reducir la incidencia de EICH en el trasplante de médula ósea (447), pero este hecho no se ha demostrado en el trasplante intestinal (445).

Tradicionalmente se distinguen dos formas de EICH, la aguda y la crónica, según aparezca antes o después de los 100 días post-trasplante. Recientemente se ha propuesto otra clasificación, dando prioridad a las manifestaciones clínicas sobre la cronología, para clasificar una EICH como aguda o crónica (448).

La *forma aguda* aparece generalmente entre 2 y 6 semanas post-trasplante, aunque puede presentarse desde unos días hasta varios años post-trasplante. Se debe a la acción de los linfocitos T contenidos en el injerto contra las células del receptor inmunodeprimido. La mayoría de los pacientes presentan un exantema cutáneo, que a veces se asocia a ulceración de mucosa oral, afectación de tracto digestivo o disfunción del hígado nativo o pancitopenia por afectación de la médula ósea. Existen varias clasificaciones para graduar la afectación. En la Tabla 40 se muestra una de las más utilizadas. Hay que tener en cuenta que en el caso del trasplante multivisceral sólo se afectará el tracto GI nativo, no el ID e hígado.

En cuanto a la *forma crónica* tiene una fisiopatología diferente no muy bien conocida, aunque parecen estar implicados tanto los linfocitos T como los B del donante. El antecedente de haber presentado una EICH aguda es el factor de riesgo más importante para desarrollar la forma crónica. Los estudios que han intentado relacionarla con un régimen inmunosupresor determinado han fracasado. Clínicamente se asemeja a algunas enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica o el síndrome de Sjögren y puede

deberse a un trastorno de regulación en los mecanismos inhibitorios. Afecta a la piel, mucosa oral, ojos, médula ósea, glándulas salivares, aparato locomotor (articulaciones y musculatura), tracto respiratorio o gastrointestinal e hígado. Otros órganos como el corazón o el riñón pueden verse afectados, pero mucho menos frecuentemente. La manifestación cutánea, que es la más frecuente, consiste en cambios liquenoides o esclerodérmicos. La afectación extracutánea incluye queratoconjuntivitis seca, enfermedad hepática imitando a la cirrosis biliar primaria, bronquiolitis obliterante o fibrosis pulmonar, citopenias (fundamentalmente trombocitopenia, identificada además como factor de mal pronóstico en varios estudios), polimiositis o neuropatía periférica. La afectación del esófago nativo puede conducir a la estenosis.

Tabla 40. Estadiaje de la EICH (449)

	ESTADÍO 0	ESTADÍO 1	ESTADÍO 2	ESTADÍO 3	ESTADÍO 4
PIEL	No exantema	< 25% SC	25-50%	> 50 % Eritrodermia generalizada	Estadio 3 + ampollas y descamación
INTESTINO	Niños < 10 ml/kg/día Adultos < 500 ml/día	10-20 ml/kg/día 500-1000 ml/día	20-30 ml/kg/día 1000-1500 ml/día	> 30 ml/kg/día > 1500 ml/día	Dolor abdominal intenso ± ileo, sangrado...
TRACTO GI ALTO	-----	Nauseas, vómitos intensos	-----	-----	-----
HÍGADO	Bilirrubina ≤ 2 mg/dl	2-3 mg/dl	3-6 mg/dl	6-15 mg/dl	> 15 mg/dl

El diagnóstico es fundamentalmente clínico e histológico, que incluye la necrosis de queratinocitos y la apoptosis epitelial del tracto gastrointestinal nativo o mucosa oral con vacuolización de la capa basal. La infiltración inflamatoria por parte de los linfocitos del donante puede ser demostrada por varias técnicas como inmunohistoquímica para antígenos mayores de histocompatibilidad no coincidentes o hibridación *in situ* de cromosomas XY en caso de sexos diferentes. Se ha especulado con la utilidad de la detección de quimerismo en sangre periférica o en infiltrado tisular (cuantificación de las poblaciones procedentes del donante y del receptor) en el diagnóstico y la monitorización evolutiva de la EICH. Según

algunos estudios el quimerismo en sangre periférica tras el trasplante de un órgano sólido es habitual, pero desaparece entre 1-3 semanas tras el trasplante (450). En caso de EICH este quimerismo es más prolongado e intenso (por encima del 20%) (451). A veces es complejo hacer el diagnóstico diferencial clínico-histológico con infecciones víricas y, sobre todo, reacciones medicamentosas.

Los *esteroides* han sido el tratamiento de elección en el tratamiento, tanto de la EICH aguda como crónica, debido a su capacidad de inhibir la actividad de los linfocitos y de disminuir la actividad inflamatoria en los órganos diana.

En el caso de la *EICH aguda* se aconseja una dosis de 2 mg/kg/día de metilprednisolona durante al menos 1-2 semanas con descenso del 10% de la dosis semanal. No hay beneficio con dosis mayores, según demuestran estudios randomizados. En casos leves puede iniciarse el tratamiento a 1 mg/Kg, aumentando hasta 2 mg si no se produce respuesta a los 3 días de iniciado el tratamiento (449). La respuesta al tratamiento es satisfactoria y mantenida en menos del 50% de los pacientes. En caso de afectación cutánea leve puede añadirse corticoide o tacrolimus tópico. Se ha estudiado la posibilidad de añadir algún agente biológico como daclizumab, etanercept o globulina antilinfocítica como tratamiento coadyuvante de primera línea junto con el esteroide, sin que los resultados sean mejores que con el corticoide exclusivo.

Aunque la definición de *EICH aguda refractaria* no está consensuada, una de las más utilizadas en los ensayos clínicos es: la progresión de la enfermedad tras 3 días de tratamiento, la ausencia de respuesta a los 5-7 días o la respuesta incompleta a las 2 semanas de iniciado el mismo a 2 mg/kg/día (454). En ese momento entran en juego tratamientos de segunda línea con resultados poco contrastados.

En la Tabla 41 se muestran los tratamientos utilizados como segunda línea. Los resultados son referidos a su uso en el trasplante de médula ósea, donde hay mucha más experiencia que en el trasplante intestinal. No se muestran en la tabla los resultados obtenidos con el tacrolimus, ya que no es aplicable al trasplante intestinal por formar parte del régimen inmunosupresor estándar. Existe la hipótesis de que disminuyendo los niveles de tacrolimus, se favorece la generación de tolerancia entre ambas poblaciones en un paciente en el que el riesgo de rechazo es bajo, pero no existe consenso en este punto. Según

algunos estudios el sirolimus podría ejercer un factor protector frente a la EICH (455). Otros tratamientos como la fotoaféresis ofrecen resultados prometedores con respuestas en niños en torno al 70% en el caso de EICH aguda y con escasos efectos secundarios (456).

Tabla 41. Opciones terapéuticas para la EICH aguda refractaria (449)

ANTICUERPO/PROTEÍNA DE FUSIÓN	RESULTADOS (452)
Anticuerpos policlonales	
Globulina antitimocítica (ATGAM, timoglobulina)	30-55% (60-75% en afectación cutánea) (453)
Anticuerpos monoclonales	
Anti-CD3 (OKT3, visilizumab)	50-70% (parcial) (↑↑↑ efectos secundarios)
Anti-IL2r (anti-CD25) (daclizumab, basiliximab, inolimomab)	51-100 %
Anti-TNF α (infliximab)	60-90% (afectación GI y cutánea)
Anti-CD 52 (alemtuzumab)	60-83% (30-35% remisión completa)
Anti-CD2 (alefacept)	80-100% (afectación GI y cutánea)
Anti-CD147 (ABX-CBL)	50-90% (25-40% remisión completa)
Proteínas de fusión	
Anti-IL2 (denileukin diftitox)	60-71% (41-46% remisión completa)
Anti-TNF α (etanercept)	46-81%
Macrólidos y antimetabolitos	
Tacrolimus	-----
Sirolimus	28-57%
Micofenolato mofetilo	30-72% (↑↑ efectos adversos GI)
Pentostatina	63-70% (55% remisión completa) (2 estudios)
Fotoaféresis extracorpórea	60 (GI)-80% (piel)
Células madre mesenquimales	75-100% (escasos estudios)

En el caso de *EICH crónica*, al igual que en la forma aguda, el esteroide es el tratamiento de primera línea. Se utilizan a la mínima dosis necesaria para conseguir el control de la enfermedad. En general no deben exceder de 1 mg/kg/día, excepto en las formas severas que van precedidas de una forma aguda refractaria (452, 457). En las formas

leves cutáneas u oftálmicas pueden utilizarse tratamientos tópicos, como en las formas agudas. En cuanto a las formas refractarias existe menos experiencia en niños que en adultos y la mayoría de los estudios que evalúan los tratamientos de segunda línea no son rigurosos. El pronóstico de estos casos es malo con una alta morbi-mortalidad.

La *fotoféresis extracorpórea* parece ser una alternativa razonable con respuestas entre el 65-70% de los casos (60 % en series pediátricas) (456, 458). La respuesta sería más evidente en caso de afectación cutánea y menos en formas viscerales. No obstante, se considera un tratamiento de segunda línea tanto en las formas cutánea, oral o hepática (459). Tiene, como hemos dicho, pocos efectos secundarios siendo los accesos vasculares el principal obstáculo.

Otra opción de segunda línea es el *sirolimus*. Los escasos estudios realizados reflejan una eficacia entre el 63 y el 93%, pero ninguno de ellos se ha realizado en niños.

También se ha utilizado la *pentostatina*, un análogo de nucleósido que inhibe la adenosin deaminasa provocando una intensa inmunosupresión. Los escasos estudios de adultos publicados muestran respuesta en torno al 50% de los casos.

En el caso de afectación cutánea y músculoesquelética, parece ser especialmente efectivo el *rituximab* (anticuerpo anti-CD20). En un estudio prospectivo que incluía a 21 pacientes adultos (460) se observó respuesta en el 70% de los pacientes, aunque esta respuesta fue completa sólo en el 10%. Otras series publicadas posteriormente arrojan resultados similares (461, 462).

El *imatinib*, un inhibidor de la tirosina quinasa, ha sido utilizado con éxito en algunos casos de esclerodermia idiopática. Dado que en algunos casos de EICH crónica cutánea se han encontrado los mismos anticuerpos, se ha ensayado su uso en las formas esclerodérmicas con resultados satisfactorios entre el 50 y el 79% de los casos (458). También se sugiere su uso en el caso de afectación pulmonar refractaria (459).

Entre los tratamientos que podríamos llamar de tercera línea se encuentra el *micofenolato mofetilo*. Se ha utilizado en la profilaxis de la EICH aguda del TMO y en combinación con calcineurínicos en el tratamiento. En el caso del trasplante intestinal, su uso se ve limitado por la frecuencia de sus efectos adversos infecciosos y digestivos,

fundamentalmente diarrea. Además estudios recientes han fallado a la hora de demostrar su utilidad en el tratamiento de las formas crónicas (463).

En cuanto al uso de *anticuerpos monoclonales* (alemtuzumab, infliximab, etanercept, alefacept, daclizumab o basixilimab) o *policlinales* (globulina antilinfocítica), no existen en la actualidad evidencias suficientes que avalen su uso en las formas crónicas de EICH. Tampoco pueden aconsejarse por la misma razón *otros tratamientos* como células madre mesenquimales, ciclofosfamida, talidomida, retinoides, clofazimina, hidrocloroquina o irradiación toraco-abdominal (459, 464). Se desaconseja el uso de azatioprina por el riesgo de malignización oral.

Alteraciones hematológicas

Dentro de las alteraciones hematológicas que se pueden encontrar después de un trasplante intestinal, la anemia es sin duda la más frecuente.

Tabla 42. Causas de anemia en pacientes trasplantados (465)

SUPRESIÓN MEDULAR GENERALIZADA

Medicación inmunosupresora: azatioprina, micofenolato, tacrolimus, globulina antitimocítica, etc.

Otros fármacos: ganciclovir, cloramfenicol.

Infecciones víricas: CMV, EBV, HIV, parvovirus B19

Síndrome linfoproliferativo

APLASIA PURA DE CÉLULAS ROJAS

Azatioprina, micofenolato, tacrolimus, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de la angiotensina I, infección por parvovirus.

ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO

Déficit real de hierro: sangrados peri-cirugía, depleción de depósitos, sangrado digestivo.

Déficit funcional de hierro

ANEMIA POR DÉFICIT DE VITAMINA B12 O ÁCIDO FÓLICO

ANEMIA ASOCIADA A INSUFICIENCIA RENAL

ANEMIA HEMOLÍTICA

Inmune: Coombs positivo

No inmune: anemia trombótica microangiopática, síndrome urémico-hemolítico, esferocitosis hereditaria, anemia falciforme, etc.

Los mecanismos por los que se produce la anemia en los pacientes trasplantados se enumeran en la Tabla 42.

Por su frecuencia y sus especiales características, vamos a tratar únicamente dos de las entidades: la anemia trombótica microangiopática y la anemia hemolítica de mecanismo inmune.

La *anemia trombótica microangiopática* es un trastorno potencialmente grave caracterizado por la formación de trombos plaquetarios que afectan a varios órganos, anemia hemolítica no inmune y trombocitopenia. Existen dos grandes grupos: las formas primarias y las secundarias (ver Tabla 43)

Tabla 43. Clasificación de la microangiopatía trombopática (466)

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA POR DÉFICIT DE ADAMTS13

- Congénita: mutaciones en el gen ADAMTS13
- Adquirida: autoanticuerpos frente a ADAMTS13

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

- Típico: Toxina shiga producida por *E. coli*
- Atípica: congénita (mutaciones proteínas reguladoras trombomoduladoras) o adquirida (anticuerpos frente a estas proteínas)

SECUNDARIA. Asociada a

- Trasplante de órgano sólido
 - Trasplante de médula ósea
 - Embarazo
 - Fármacos
 - Enfermedades autoinmunes
-
-

En el caso del trasplante de órgano sólido, aunque el rechazo, la infección y la cirugía en sí misma pueden contribuir al desarrollo de una microangiopatía trombótica, la mayoría de los casos son inducidos por el uso del inmunosupresores, especialmente los inhibidores calcineurínicos. También se ha descrito asociada al uso de sirolimus. Se han descrito únicamente 8 casos asociados a trasplante intestinal, todos ellos utilizaban

tacrolimus como inmunosupresor, dos de ellos asociaban sirolimus (466-469). El tratamiento de elección es, como en los casos primarios, la plasmaféresis, aunque en estos casos es menos eficaz, cambio de inmunosupresor y rituximab en casos resistentes (470).

La *anemia hemolítica* es un trastorno inmune que se asocia con cierta frecuencia al trasplante de médula ósea y de órgano sólido (en torno al 12% en el caso del trasplante intestinal). Tiene dos formas de presentación, una relativamente aguda, días o semanas después del trasplante, mediada en general por anticuerpos producidos por linfocitos del injerto (*síndrome del linfocito pasajero*). Otra forma, mucho menos frecuente, sería mediada por autoanticuerpos. Suele aparecer meses o años después del trasplante y en su mecanismo estaría implicado un proceso de proliferación policlonal de linfocitos B producido por una disregulación inmunológica. En ambos casos el proceso se caracteriza por la producción de anticuerpos IgG o IgM contra el hematíe. Dependiendo de la temperatura a la que estos anticuerpos actúen pueden clasificarse en calientes o fríos. Los anticuerpos calientes son tipo IgG, actúan a una temperatura de unos 37°C y pueden fijar o no complemento. Los anticuerpos fríos, tipo IgM, fijan complemento y se activan a unos 0°C. El mecanismo más frecuente es el mediado por anticuerpos calientes, aunque en ocasiones los pacientes presentan una anemia hemolítica mixta con anticuerpos fríos y calientes. Este caso comporta un peor pronóstico. El *síndrome de Evans* es un trastorno autoinmune que asocia trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica. Hay evidencias que apoyan la importancia de la inmunidad celular (células T) en la regulación de las células B. Es conocida la interferencia de los calcineurínicos con las funciones tímicas. Basándose en este hecho, en algunos casos se ha realizado la conversión de la inmunosupresión a sirolimus con éxito (356, 471). Por otra parte, en algunas series, se ha encontrado que la inclusión del bazo en el injerto representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de citopenia autoinmune (472). No obstante, su inclusión parece conferir una cierta protección frente al rechazo y a las infecciones por lo que a la hora de decidir su inclusión deben ponderarse los riesgos/beneficios. En caso de desarrollar anemia hemolítica es frecuente la necesidad de realizar una esplenectomía. El tratamiento inicialmente consiste en esteroides a altas dosis (5-10 mg/kg/día) durante 3-5 días con posterior descenso manteniendo el tratamiento a dosis medias al menos unas 3 semanas (1 ó 2 semanas tras la estabilización de la cifra de

hemoglobina), ya que una causa frecuente de recaída es la retirada brusca del esteroide (473). Es más efectivo en el caso de anticuerpos calientes. En caso de ausencia de respuesta o corticorresistencia es útil el uso de gammaglobulina, también más eficaz en los casos de anticuerpos calientes (474). En los pacientes refractarios se ha utilizado rituximab (anti-CD 20) con éxito (470, 475) y en caso de fracaso, el alemtuzumab (anti-CD52) (476, 477). En casos graves puede usarse la plasmaféresis a la espera de que el tratamiento farmacológico haga su efecto.

Otras complicaciones

Existen otras complicaciones inmunológicas además de las descritas previamente que se asocian con cierta frecuencia al trasplante intestinal.

La *enfermedad inflamatoria intestinal-like* es un proceso inflamatorio mediado por células T. Su incidencia en el trasplante de órgano sólido se ha estimado 10 veces superior a la de la población general (478). Este hecho ha llevado a postular una posible relación entre la enfermedad inflamatoria post-trasplante y el VEB/SLPPT, CMV o el uso de tacrolimus. Se produce por un fallo en la regulación de linfocitos T. En el caso del trasplante intestinal, el problema puede provenir del linfocito T del donante. El tratamiento es el mismo que en la enfermedad inflamatoria tradicional, aunque en este caso tiene más tendencia a ser refractaria. Pueden utilizarse los fármacos anti-TNF. Existen evidencias experimentales de la implicación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el rechazo agudo. Los anti-TNF utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria podrían así tener un efecto protector frente al rechazo. Existen incluso algunos casos de rechazo agudo refractario tratados con infliximab (479).

Otro trastorno inmunitario extraordinariamente frecuente en los pacientes trasplantados es la *alergia alimentaria*. Su alta incidencia fue descrita en el trasplante hepático hace casi 15 años y posteriormente se asoció al uso de tacrolimus. El tacrolimus podría predisponer a la alergia alimentaria por medio de dos mecanismos: por una parte incrementando la permeabilidad intestinal, lo que permitiría un mayor paso de antígenos a través de la barrera mucosa y por otra parte inhibiendo las citoquinas antiinflamatorias y promoviendo las proinflamatorias generando un desbalance. Otra posibilidad es la

trasferencia pasiva de Ig E específica o linfocitos de un donante previamente sensibilizado (480).

Además de la anemia hemolítica, existen otros trastornos autoinmunes asociados al trasplante, como la *hepatitis autoinmune* o el *síndrome de Guillain-Barré* asociado a CMV. Su manejo es similar al del paciente no inmunodeprimido.

i. SUPERVIVENCIA

Mientras que la posibilidad técnica de realizar un trasplante cuenta con más de un siglo de vida, la factibilidad inmunológica ha sido mucho más difícil de conseguir debido a la gran cantidad de tejido linfoide que porta el injerto intestinal y la enorme superficie celular que expresa antígeno HLA-II. Además, la luz intestinal se encuentra habitualmente colonizada por gérmenes, lo que supone un potencial foco de infección. Por ello los primeros intentos se vieron frustrados por la alta incidencia de rechazo agudo y sepsis con muerte por fracaso multiorgánico. Como ya hemos comentado, la aparición de la ciclosporina en 1978 mejoró los resultados, pero fue la introducción del tacrolimus la que supuso un cambio en la supervivencia, superando la infección al rechazo como causa de muerte. Además, la supervivencia de los pacientes que han sufrido un trasplante intestinal ha mejorado considerablemente en la última década en probable relación con el uso de anticuerpos monoclonales en la inducción del trasplante (481). Tanto el alemtuzumab como los agentes anti-IL2 han mostrado una mejoría en la supervivencia del injerto y del paciente.

En la Tabla 44 se muestran los resultados de algunos de los programas de trasplante intestinal más activos a nivel mundial.

Los resultados son mejores en el caso de trasplante intestinal aislado. La experiencia es otro factor que contribuye al éxito, como ya se demostró en los datos del Registro de Trasplante Intestinal, obteniendo mejores resultados los centros donde se han realizado más de 10 trasplantes frente a los que tienen menor experiencia (194). Así mismo, el hecho de que el paciente proceda del domicilio el día del ingreso para realizar el trasplante es un factor de buen pronóstico, frente al paciente ingresado en el momento de la intervención. Otro factor predictivo de éxito es el buen estado pre-trasplante del paciente, lo que está en

estrecha relación con una rápida remisión a centros de referencia. La causa más frecuente de muerte es la infección, seguida por el rechazo y en tercer lugar el linfoma. En los últimos años el rechazo crónico cobra protagonismo, aunque se supone que aún está infradiagnosticado.

Tabla 44. Supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante intestinal en los diferentes programas de trasplante en el mundo

PROGRAMA	AÑO	NUMERO TX/PACIENTES	SUPERV 1 AÑO	SUPERV 3 AÑOS	SUPERV 5 AÑOS
STANFORD (482)	2006 (niños)	18/18	75	---	---
PARIS (373)	2005 (niños)	83/78	---	71.5	---
MIAMI (352)	2006 (niños)	141/123	---	33	13
PITTSBURG (483)	2009 (niños y adultos)	500/453 (184 niños)	85	---	61
GLOBAL EEUU (484)	2007 (niños y adultos)	1177/1047	79	60	55
GLOBAL MUNDIAL (194)	2003 (niños y adultos)	989/923	60-78 (Multivisceral- Intestinal aislado)	50-62	50
GLOBAL MUNDIAL (datos de registro internacional 2011 no publicado)	2006-2011 (niños)	1441/1351	70-80 (Multivisceral- Intestinal aislado)	60-72	50-65

A pesar de la mejoría en las tasas de supervivencia a medio plazo, los resultados a largo plazo siguen siendo pobres con supervivencias a los 10 años del 46 y 42 % en trasplante intestinal aislado y hepatointestinal, respectivamente.

j. CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida se define como el grado de impacto de la enfermedad en los aspectos físico, psicológico y social de la vida de una persona y el sentimiento de bienestar (485). Numerosos estudios en adultos demuestran que la calidad de vida en los receptores de trasplante intestinal es excelente y es mejor valorada que durante el programa de nutrición parenteral domiciliaria (486-489). Además cuando la evolución es satisfactoria es económicamente rentable respecto a la nutrición parenteral domiciliaria (326). Según los datos del Registro Internacional de Trasplantes, el 90 % de los supervivientes alcanzan la autonomía digestiva y retoman su actividad normal (194).

En el caso de los niños se han realizado menos estudios. El primero de ellos fue llevado a cabo por Sudan et al. en Nebraska (490). En este estudio se demuestra que los receptores pediátricos de trasplante intestinal perciben su estado físico y psicosocial igual que los niños sanos tras el periodo perioperatorio, en cambio sus padres creen que se encuentra por debajo del nivel de sus compañeros. Una razón que podría explicar esa diferencia de percepción de los pacientes respecto a sus padres podría ser que se reflejara más un deseo de salud que una percepción de la misma. Además es posible que su punto de referencia sea su calidad de vida en el momento pretrasplante, no el de un niño sano como sería en el caso de la valoración de los cuidadores. También se compararon los resultados de este estudio con los de los niños en diálisis, encontrándose mejores valoraciones en los niños trasplantados y ninguna diferencia cuando se comparan con niños diabéticos.

Estos datos se confirmaron en estudios posteriores (491-493). En el caso del estudio del grupo de Ngo et al se utilizaron dos cuestionarios validados para niños sanos y enfermos crónicos: el CHQ (Child Health Questionnaire) (494) y el Peds-QL4.0 (Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0) (495). El primero se compone de dos cuestionarios, uno para el paciente (válido para pacientes entre 10 y 18 años) y otro para el cuidador. El segundo tiene la ventaja de ser más breve, lo que hace más fácil la cumplimentación y de abarcar niños desde los cinco años de edad. A pesar de los datos útiles extraídos de estos estudios, parece mostrarse la necesidad de utilizar un cuestionario específico para trasplantados intestinales.

Una forma indirecta de medir la calidad de vida es la duración de la hospitalización y reingresos. Aunque la duración de estas estancias ha disminuído, son todavía largas. La duración media oscila entre $39,9 \pm 32,9$ y $84,4 \pm 60,9$ días (326) con ingresos más breves para los trasplantes intestinales aislados. Parámetros como la cantidad de medicación necesaria, visitas médicas, cuidados de catéteres centrales, ostomías o sondas de alimentación no han sido evaluados. En el primer estudio al que hacíamos referencia del grupo de Nebraska (490) se observó que los pacientes (adultos y niños) perdían una media de 7 a 10 días de colegio o trabajo al año por visitas médicas u hospitalizaciones.

A pesar del resultado satisfactorio de estos trabajos, son necesarios más estudios preferentemente con cuestionarios específicos para valorar realmente el grado de satisfacción del paciente con su calidad de vida teniendo en cuenta las morbilidades asociadas a la inmunosupresión, afectación renal, osteoporosis y otras patologías asociadas al trasplante.

II. OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El fracaso intestinal es un cuadro clínico infrecuente, aunque con incidencia en aumento, estimándose según algunos estudios en hasta 6 u 8 casos por año y millón de habitantes. Su manejo es altamente complejo debido al escaso número de casos y a la heterogeneidad de la presentación clínica. Precisa un abordaje multidisciplinar que incluya personal con experiencia en el manejo clínico, nutricional y quirúrgico de estos pacientes, lo que hace aconsejable la centralización del manejo de esta patología en centros de referencia. Debe existir además una íntima relación con un programa de trasplante, de forma que sea posible la referencia rápida y precoz de los casos susceptibles de precisar dicho tratamiento, ya que de ello depende en gran parte el éxito terapéutico.

El fracaso intestinal continúa siendo un cuadro clínico con una elevada morbi-mortalidad, pese a los grandes avances en las técnicas quirúrgicas y los cuidados nutricionales. El trasplante intestinal constituye una alternativa terapéutica cuando se trata de un trastorno permanente, ha fracasado el tratamiento médico-quirúrgico y nutricional y se han producido complicaciones infecciosas, hepáticas o vasculares.

Tradicionalmente, el intestino ha sido considerado un órgano no trasplantable debido a la gran cantidad de tejido linfoide que incluye, pero los resultados han mejorado de forma significativa con el desarrollo del tratamiento inmunosupresor y la experiencia acumulada en su manejo, por lo que se trata de una opción razonable en el arsenal terapéutico de este cuadro. No obstante, siguen existiendo numerosas complicaciones relacionadas con el mismo (rechazo agudo y crónico, infecciones, trastornos autoinmunes, síndrome linfoproliferativo, enfermedad de injerto contra huésped) que suponen una morbi-mortalidad considerable.

Por todo ello, parece oportuno analizar la experiencia en el manejo del fracaso intestinal del único grupo español con Unidad de Rehabilitación Intestinal y Programa de Trasplante Intestinal tras 15 años de actividad en el tratamiento de estos pacientes.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El fracaso intestinal es un cuadro complejo con alta morbi-mortalidad. La experiencia y los avances en el soporte nutricional y el tratamiento quirúrgico han conseguido mejorar la supervivencia y adaptación de los pacientes con este trastorno y, en los casos en que no se consiga la adaptación intestinal o se desarrollen complicaciones, el trasplante intestinal constituye una opción terapéutica eficaz, pero con un alto riesgo de complicaciones potenciales.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio retrospectivo son:

- Analizar la etiología del fracaso intestinal de los pacientes evaluados como candidatos a trasplante.
- Valorar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes remitidos (hepatopatía, accesos venosos, nutrición, sepsis y cirugías previas).
- Examinar las características y resultados de los pacientes incluidos en el Programa de Nutrición Parenteral Domiciliaria.
- Estudiar la evolución de los pacientes no trasplantados (adaptación intestinal, fallecimiento en lista, contraindicación al trasplante, etc.).
- Detallar el número, indicaciones y tipo de trasplante.
- Analizar las complicaciones relacionadas con el trasplante (infección, rechazo, síndrome linfoproliferativo, enfermedad injerto contra huésped, alteraciones hematológicas).
- Evaluar el desarrollo de estas complicaciones en relación a tipo de trasplante, protocolo de inmunosupresión, cierre primario de pared abdominal, inclusión de bazo en el injerto y otros posibles factores de riesgo.
- Investigar la supervivencia del injerto en relación al tipo de trasplante y protocolo de inmunosupresión.

- Revisar los pacientes retrasplantados y causas de pérdida de injerto previo.
- Analizar la supervivencia de los pacientes trasplantados, las causas de mortalidad y los posibles factores de riesgo asociados a la misma.
- Valorar la calidad de vida de los pacientes trasplantados.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Análisis retrospectivo de todos los pacientes remitidos para ser evaluados como posibles candidatos a trasplante intestinal por presentar un fracaso intestinal prolongado desde 31 de julio de 1997 hasta 31 de diciembre del 2012. Se analizarán variables cualitativas (sexo, procedencia, etiología del fracaso intestinal, datos nutricionales, datos quirúrgicos, infecciones, hepatopatía, etc.), análisis de su inclusión o no en lista de trasplante, nutrición parenteral domiciliaria, adaptación intestinal y mortalidad en lista de trasplante.

En este periodo se valoraron un total de 197 pacientes. Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes que, a pesar de haber sido remitidos para valoración como potenciales candidatos, presentaban una patología causante de fracaso intestinal transitorio, consiguiendo la autonomía digestiva en un corto espacio de tiempo.

Después de una valoración inicial, se instauró tratamiento quirúrgico, médico, dietético o nutricional adecuado a cada paciente según sus necesidades. Tras el mismo se clasificaron los pacientes en dos grupos. El primer grupo está constituido por los pacientes que consiguen la adaptación sin necesidad de realización de trasplante y aquellos en los que el trasplante está contraindicado. El segundo grupo lo integran los pacientes que pasan a formar parte de la lista de espera de trasplante por presentar un fracaso intestinal permanente sin posibilidad de adaptación.

Dentro de este segundo grupo se distinguen dos subgrupos: los pacientes que fallecen en lista de espera (se analizan número, tiempo de espera hasta fallecimiento, causa del mismo) y los que finalmente reciben un injerto. Este último grupo es el que se estudia con más detenimiento, analizándose morbi-mortalidad, protocolos de inmunosupresión, vigilancia de complicaciones, supervivencia, calidad de vida... Se comparan estos resultados con otros centros de referencia mundiales.

2. EVALUACIÓN DE CANDIDATOS

Se realiza una valoración del paciente recogiendo los *datos* en un registro protocolizado en el que constan fecha de valoración, datos de filiación, diagnóstico, datos antropométricos (peso, talla, superficie corporal). También se registran intervenciones quirúrgicas previas a la fecha de remisión del paciente a nuestro centro (si las hubiera).

En caso de que el paciente presente un síndrome de intestino corto, se hace una valoración de *la longitud del intestino remanente*, basándose en la descripción de los actos quirúrgicos incluidos en los informes aportados del centro de procedencia y frecuentemente con el apoyo de pruebas de imagen (tránsito digestivo y/o enema opaco), confirmándose posteriormente, en muchos casos, en laparotomías realizadas en nuestra Unidad. Si el paciente es portador de ostomías, se registra su número y localización. Se hace constar, así mismo, la existencia o no de anomalías asociadas.

También se realiza, y es especialmente importante, la *historia dietético-nutricional*. Por una parte por el posible valor diagnóstico de la relación de la diarrea con la alimentación y por otra por el valor pronóstico en función de la cantidad tolerada (posibilidad de adaptación, hepatopatía, etc.). Más importante aún es la valoración de dos aspectos que en ocasiones son un factor limitante a la hora de valorar la demora en la inclusión de un paciente como candidato: la existencia de hepatopatía y su intensidad y la integridad de los accesos venosos.

La *disfunción hepática* se valora en base al tiempo de evolución, criterios analíticos (enzimología y otros marcadores de función hepática), ecográficos (existencia de hipertensión portal) y, en caso de ser necesaria, realización de biopsia hepática. Según estos criterios los pacientes son clasificados en tres grupos según el grado de hepatopatía: hepatopatía precoz, establecida y tardía (291).

Los *accesos vasculares* son valorados por medio de ecografía doppler y, en caso de duda de su permeabilidad, mediante angiorresonancia magnética.

Con estos datos iniciales se decide si el paciente es incluido de forma inmediata como candidato a trasplante o si existe posibilidad de adaptación, en cuyo caso la

inclusión se demora. Si va a ser incluido como candidato se realiza, además de lo anterior, *serología* de CMV, EBV, herpes 6, virus de hepatitis A, B y C y virus de la inmunodeficiencia humana. También *anticuerpos anti-HLA*. El estudio se completa con una valoración *cardiológica y neurológica* para descartar alteraciones que contraindiquen el trasplante. En caso de sospecha de patología acompañante, se realiza valoración por parte de otros especialistas (por ejemplo: neumología en caso de broncodisplasia pulmonar).

3. VALORACIÓN TERAPÉUTICA

De forma paralela a la evaluación inicial detallada previamente, se realiza una evaluación terapéutica. En primer lugar, y con el apoyo de estudios de imagen, se procede a valorar la necesidad de *tratamiento quirúrgico*. Por una parte se valora la posibilidad de realizar técnicas de alargamiento intestinal (enteroplastias, STEP) y, por otra, la puesta en continuidad, si existen ostomías, con vistas a optimizar las posibilidades de adaptación o mejorar el manejo del equilibrio hidroelectrolítico durante su tiempo en lista de espera para trasplante. De la misma manera se instaura *tratamiento médico* antisecretor (ranitidina u omeprazol), hepatoprotector (ácido ursodeoxicólico, fenobarbital), antidiarreico (loperamida) y, si procede, descontaminación intestinal en aquellos casos con mayor riesgo de sobredesarrollo bacteriano (trastornos de motilidad, intestinos cortos en continuidad con colon sin VIC, etc.).

Simultáneamente se procede a optimizar el *soporte nutricional*, con el máximo uso de la vía digestiva. Según el grado de tolerancia se utiliza, en mayor o menor grado, nutrición enteral a débito continuo total o parcial (nocturna). Es deseable mantener un cierto aporte oral que disminuya la posibilidad de presentar posteriormente trastornos del comportamiento alimentario por pérdida del hábito de ingerir por boca. La fórmula utilizada es variable, desde las fórmulas poliméricas en los niños mayores a fórmulas hidrolizadas o elementales en los más pequeños. Este aporte enteral es complementado con nutrición parenteral. Una vez establecido el aporte parenteral necesario y conseguido el equilibrio hidroelectrolítico, se procede al ciclado de la nutrición parenteral. El periodo de descanso de nutrición parenteral va a depender de la edad (peso) del niño y de los aportes recibidos por vía enteral. Esta pausa, en general, es difícil si el peso del paciente es menor de 3-3,5 kg. En los pacientes mayores la pausa puede alcanzar las 12 horas.

Durante todo el proceso de valoración inicial, el paciente permanece ingresado en la Unidad de Rehabilitación Intestinal en habitaciones individuales con acompañante, lo que permite el progresivo entrenamiento de la familia en el manejo del catéter, con las medidas asépticas aconsejadas y la solución de pequeños problemas que pueden presentarse en su

domicilio. Una vez alcanzada la estabilidad y completado el adiestramiento familiar, el paciente es dado de alta, pasando al programa de nutrición parenteral domiciliaria a la espera de conseguir la adaptación o de recibir el injerto intestinal.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN COMO CANDIDATO A TRASPLANTE INTESTINAL

Una vez valorado el paciente de forma global, es el momento de decidir su inclusión o no como candidato a trasplante. Existen situaciones en las que, por su enfermedad de base, está indicada su inclusión por la imposibilidad de conseguir la adaptación. No obstante, es posible, si no existen complicaciones, diferir el momento de inclusión si la situación del paciente lo permite, no existen complicaciones y presenta una buena calidad de vida. Estas situaciones son:

- Tumores desmoides asociados a poliposis adenomatosa familiar.
- Alteraciones congénitas del enterocito (enfermedad de inclusiones microvellositarias, displasia epitelial intestinal, etc.).
- Intestino ultracorto (intestino residual <10 cm sin VIC).

En las demás situaciones, habitualmente es necesario un periodo para evaluar la posibilidad de que se produzca la adaptación. Como hemos dicho anteriormente, el periodo de adaptación a veces se prolonga hasta 2 años. En este tiempo pueden aparecer complicaciones que obliguen a la inclusión del paciente. Estas complicaciones, que constituyen indicación de trasplante intestinal o hepatointestinal, están claramente definidas (197, 198) y son:

- La pérdida de dos o más accesos vasculares profundos superiores.
- Episodios recurrentes de sepsis por catéter (2 o más por año).
- Incapacidad para el manejo hidroelectrolítico.
- El desarrollo de hepatopatía asociada al fracaso intestinal y la NP (Bilirrubina >7 mg/dL o hipertensión portal).
- La existencia de otras complicaciones, (renales u otras).

5. TIPOS DE TRASPLANTE

Según la enfermedad de base y la existencia de hepatopatía o no, se realizan 3 tipos de trasplante:

- Trasplante intestinal aislado (puede incorporar un fragmento de colon): si no existe hepatopatía ni patología gastroduodenal.
- Trasplante hepatointestinal: cuando existe hepatopatía asociada.
- Multivisceral (MV) que incluye estómago, duodeno, intestino delgado, páncreas e hígado con/sin bazo: si existe afectación hepática y gastroduodenal. En ocasiones se incluyó el bazo del donante, en otras se conservó el bazo del receptor y en otras ocasiones se realizó esplenectomía.

Además hay que añadir variaciones que incluyen:

- Hepatointestinal reducido: cuando existe discordancia entre el peso del donante y del receptor (resección parcial de hígado y/o intestino delgado medio).
- Multivisceral modificado (igual que el multivisceral, pero sin incluir el hígado): cuando hay afectación gastroduodenal sin hepatopatía.

Algunos pacientes que inicialmente fueron incluidos como candidatos a trasplante intestinal aislado precisaron posteriormente cambio de indicación a hepatointestinal o multivisceral por la progresión de la hepatopatía. Se realizó trasplante multivisceral en aquellos pacientes que precisaban trasplante hepatointestinal y en los que por su bajo peso era técnicamente más sencillo el implante de un injerto multivisceral.

6. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN

El protocolo de inmunosupresión se ha ido modificando a lo largo del tiempo en base a la experiencia mundial y propia. De esta manera, se distinguen 4 eras con 4 protocolos diferentes:

- Protocolo I (octubre 1999-junio 2004).

TACROLIMUS IV u ORAL+ESTEROIDES+AZATIOPRINA+BASILIXIMAB

- Protocolo II (julio 2004-octubre 2005).

TACROLIMUS ORAL+TIMOGLOBULINA

- Protocolo III (octubre 2005-actualidad).

TACROLIMUS ORAL+ESTEROIDES+BASILIXIMAB

- Protocolo IV (enero 2008-actualidad) (para mayores 4 años y retrasplantes).

TACROLIMUS+ALEMENTUZUMAB

La *azatioprina* se utilizó a una dosis de 1,5-2 mg/Kg/día durante los primeros 3 meses.

Como inducción se han utilizado basiliximab, timoglobulina o alemtuzumab. Un total de 11 pacientes recibieron *timoglobulina* a una dosis de 5 mg/kg en dos dosis. El *basiliximab* se ha utilizado en un total de 51 pacientes, siendo el tratamiento de elección en la actualidad para menores de 4 años. La dosis de basiliximab ha oscilado entre 12 mg/m² dos dosis (el día 0 y 4 post-trasplante) en el protocolo I, la misma dosis pero los días 0, 4, 8 y 30 post-trasplante (protocolo III hasta el 2009) y 10 mg (peso del receptor <30 kg) ó 20 mg (> 30 kg) desde el 2009 a la actualidad en los días 0 y 4 post-trasplante. El alemtuzumab, utilizado en 10 pacientes, es la inducción indicada en el protocolo actual para los mayores de 4 años. Se utiliza a una dosis de 0,5 mg/kg (máximo de 30 mg) intratrasplante y al 4º día. Se utiliza

metilprednisolona (bolo único de 10 mg/kg en la premedicación) junto con dexclorfeniramina (0,05 mg/kg) y paracetamol (15 mg/kg).

Se han utilizado *esteroides* en los protocolos que no utilizaron medicación deplecionante (timoglobulina o alemtuzumab) como inducción, es decir, en los protocolos I y III. La dosis en el protocolo I y III (hasta 2009) era 10 mg/kg en la reperfusión, 10 mg/kg/día el día 1 con descenso progresivo diario (5, 4, 3 y 2 mg/kg/día) manteniendo la dosis de 2 mg/kg durante el primer mes. En los siguientes meses se proseguía el descenso de forma progresiva hasta 0,5 mg/kg/día en el 8º mes. En el 2009 se introdujo la modificación de 20 mg/kg en la reperfusión, se mantiene la dosis en descenso de los días posteriores hasta el primer mes, siendo el descenso en los meses posteriores algo más rápido hasta 0,25 mg/kg a días alternos tras el primer año.

Respecto a las dosis y niveles de *tacrolimus* también se han ido modificando con el tiempo. En los primeros 3 pacientes se utilizó tacrolimus intravenoso a una dosis de 0,15 mg/kg/día en dos bolos o en perfusión continua. Después se ha utilizado por vía oral, reservándose la vía intravenosa sólo para los casos en que no fue posible conseguir niveles utilizando la vía oral. La dosis inicial era de 0,2-0,3 mg/kg/día en dos dosis. Los niveles aconsejados han ido variando a lo largo del tiempo. En general, la tendencia ha sido disminuir estos niveles. Inicialmente los niveles deseados eran de 25-35 ng/ml en la primera semana con descenso progresivo hasta 20-30 el primer mes. A partir del 2001 se utilizan niveles iniciales en torno a 20-25 ng/ml en las primeras 2 semanas descendiendo hasta 12-15 en el 2º y 3º mes y desde el 2005 15-20 ng/ml el primer mes con descenso a 12-15 posteriormente. Actualmente, los niveles difieren en función de si el protocolo es III o IV. En el protocolo III (con esteroides) los niveles deseados son:

< 1 mes: 15-20 ng/ml

1-3 meses: 10-15 ng/ml

3-12 meses: 8-10 ng/ml

> 12 meses: 5 ng/ml

Mientras que los del grupo del protocolo IV (con alemtuzumab) los niveles utilizados son:

Los primeros 2-3 meses: 10-15 ng/ml

A partir de los 3 meses: 5-10 ng/ml

Tras los primeros 6 meses se valora disminuir la dosis o la frecuencia de dosificación en pacientes seleccionados.

En algunos casos (17 pacientes) se utilizó sirolimus como inmunosupresor sustituyendo al tacrolimus (6 pacientes) o asociado al mismo. Las razones por las que se optó por la conversión fueron afectación renal, trastorno disimmune (anemia hemolítica, EICH, etc.). Estos casos serán analizados pormenorizadamente más adelante.

7. PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

Se realiza profilaxis infecciosa cubriendo infecciones víricas, bacterianas, y fúngicas.

- Desde el punto de vista *bacteriano* se utiliza:

- VANCOMICINA: 10 mg/kg/dosis cada 6 horas intravenoso. Si el paciente refiere alergia a dicho fármaco, se utiliza Teicoplanina a 10 mg/kg/dosis cada 12 horas 3 dosis y posteriormente cada 24h.
- PIPERACILINA-TAZOBACTAM: 100 mg/kg/dosis cada 6 horas
- METRONIDAZOL: 8 mg/kg/dosis cada 6 horas

- Como profilaxis *antifúngica*:

- AMBISOME: 3-5 mg/kg/dosis cada 24 horas
- COTRIMOXAZOL 5 mg/kg/día cada 24 horas en dos dosis vía oral desde el día 21 postrasplante. Dirigido contra el *Pneumocystis jirovecii*.

- Se utiliza *descontaminación intestinal* cuando se inicia el tránsito con:

- NISTATINA: 25.000 U/kg/dosis cada 6 horas.
- TOBRAMICINA 2,5 mg/kg/dosis cada 6 horas.

- La profilaxis *antivírica* se realiza con GANCICLOVIR IV. Se administra en las primeras horas post-trasplante, siempre que la cifra de plaquetas se sitúe por encima de las 50.000 y la de leucocitos de 1.000. La dosis es de 10 mg/kg/día cada 12 horas. La dosis será ajustada en función del aclaramiento de creatinina:

Mayor de 50 ml/min/1,73 m²: dosis habitual (5 mgr/kg/12 h).

Entre 25-50 ml/min/1,73 m²: 2,5 mgr/kg/12 h.

Entre 10-25 ml/min/1,73 m²: 2,5 mgr/kg/24 h.

Menor de 10 ml/min/1,73 m²: 1,25 mgr/kg/24 h.

Cuando se ha alcanzado la estabilidad, se cambia ganciclovir por valganciclovir oral: 520 mg/m²/dosis, cada 12 horas. La profilaxis se suspende tras dos controles consecutivos de PCR viral cuantitativa negativos.

8. MONITORIZACIÓN POSTRASPLANTE

- Se realiza *vigilancia del rechazo* con exploraciones endoscópicas y toma de muestras para examen histológico. En los primeros trasplantes se realizaron con una frecuencia de 2 a la semana durante el primer mes y posteriormente uno al mes hasta el primer año. A medida que ha ido aumentando la experiencia y en base al bajo rendimiento de dichas exploraciones en ausencia de clínica y el riesgo potencial de complicaciones, se han ido realizando progresivamente con menos frecuencia. En la actualidad se realizan con frecuencia variable, siempre que se ha alcanzado la estabilidad y cuando la sospecha clínica así lo aconseja.

Los estudios endoscópicos e histológicos se complementan con determinaciones seriadas de citrulina sérica, iniciándose a las 2-4 semanas postrasplante y posteriormente, si esta es normal, siempre que exista sospecha clínica de disfunción del injerto. Asimismo se realizan determinaciones seriadas de anticuerpos anti-HLA a la semana postrasplante y posteriormente al mes y tres meses.

- Además se realiza vigilancia de la posible infección o reactivación de la infección por CMV o EBV.

- PCR cuantitativa en sangre de VEB y CMV cada 14 días postrasplante durante el período de ingreso hospitalario o siempre que lo demande la situación clínica del paciente. Posteriormente mensual hasta el 12º mes y cada 2-3 meses entre los 12 y 24 meses postrasplante.
- Inmunohistoquímica y PCR para VEB y CMV en muestras obtenidas en biopsias de injerto.

- Lógicamente se realizan análisis bacteriológicos (hemocultivos, aspirado bronquial mientras el paciente se encuentra intubado, frotis de superficie para control de colonización, etc.) con vistas a instaurar tratamiento antibiótico precoz dirigido, si fuera preciso.

9. PROTOCOLO DE ALIMENTACIÓN

La alimentación oral se inicia de forma precoz cuando la situación clínica del paciente lo permite, siempre que la existencia de algún tipo de complicación no la contraindique y no antes de los 7 días postrasplante.

El tipo de fórmula utilizada es muy variable y depende de la edad del paciente y la patología asociada, abarcando desde fórmulas elementales (excepcionalmente) a fórmulas extensamente hidrolizadas en pacientes severamente malnutridos, lactantes, antecedente de alergias alimentarias, etc. En este caso se utilizan preferiblemente fórmulas ricas en aceite MCT para favorecer la absorción grasa en un intestino con el flujo linfático interrumpido. En los pacientes mayores se utilizan con más frecuencia fórmulas poliméricas.

La forma de administración inicial es en nutrición enteral a débito continuo. Posteriormente se fraccionan las tomas, si la situación clínica lo permite, y se introduce de forma progresiva la alimentación normal para su edad. En los pacientes sin trastorno del comportamiento alimentario (rechazo a la administración por boca), la alimentación se realiza de forma progresiva por vía oral, suplementándose si es preciso por sonda nasogástrica en forma de embolada o a débito continuo nocturno.

El inicio de la alimentación suele producir un aumento en las pérdidas por la ostomía, por lo que se realiza un riguroso control de estas pérdidas para su reposición por vía oral en forma de soluciones de rehidratación no hiposódicas o por vía intravenosa si la vía oral no es suficiente. Esta reposición intravenosa se realiza con la solución cuya composición se adapte mejor a las necesidades concretas del paciente en base a sus controles analíticos (suero salino fisiológico, solución Ringer lactato, etc.).

10. MONITORIZACIÓN TARDÍA

Una vez alcanzada la estabilidad, y en ausencia de complicaciones importantes, se pasa al control ambulatorio del paciente. La periodicidad de las revisiones se adapta a las circunstancias individuales del enfermo (situación clínica, ciudad de residencia, posibilidad de controles en su ciudad, etc.), aunque esta frecuencia no es mayor de una visita cada 3 meses. En estas revisiones se realiza:

- Valoración clínica y nutricional.
- Estudio analítico general que incluye hematimetría, bioquímica con control electrolítico, gasometría venosa, estudio de función hepática y renal.
- Estado de replicación viral: PCR cuantitativa de VEB y CMV.
- Niveles de medicación inmunosupresora.
- Control de anticuerpos anti-HLA si hay signos de disfunción del injerto, sospecha de rechazo humoral o antecedentes de sensibilización.
- Vigilancia de función tiroidea con determinaciones periódicas de TSH y T4 libre y metabolismo fosfocálcico (vitamina D y PTH).
- Determinación de otras vitaminas liposolubles.
- Control ecográfico o endoscópico según circunstancias.
- Valoración por otros especialistas según complicaciones: nefrología (frecuente insuficiencia renal crónica o HTA), neumología (broncodisplasias pulmonares en prematuros), urología (afectación de vía urinaria en pseudoobstrucción intestinal), oftalmología (cataratas por uso prolongado de esteroides), etc.

El cierre de la ostomía se realiza, en general, a los 6 meses postrasplante, aunque en ocasiones ha sido preciso realizarlo antes por la existencia de importantes pérdidas por ostomía con difícil control hidroelectrolítico.

11. VALORACIÓN DE COMPLICACIONES

a. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Virus de Epstein-Barr y citomegalovirus

Se realiza serología y PCR cuantitativa el día del trasplante. Posteriormente cada 2-3 semanas durante el ingreso y cada 3 meses tras el alta. Según los resultados los pacientes se clasifican en:

- Pacientes no infectados: Serología y PCR negativas.
- Pacientes previamente infectados sin infección activa: Serología positiva (IgG) y PCR negativa.
- Pacientes con infección activa: PCR positiva. Dentro de este grupo se distinguen dos subgrupos: primoinfección (serología pretrasplante negativa) o reactivación (serología previa IgG positiva).

El tratamiento consiste en el reinicio del tratamiento previamente utilizado en la profilaxis (valganciclovir) si se había suspendido. En casos seleccionados se utilizará ganciclovir iv (algunos casos de primoinfección, enfermedad por citomegalovirus).

Control de infecciones entéricas

Se realizan tomas de muestras para coprocultivo, antígeno de rotavirus, criptosporidium, giardia y PCR de norovirus ante cualquier cambio en el volumen o consistencia de las heces. Si resulta positivo se realiza tratamiento de soporte, fundamentalmente nutricional e hidroelectrolítico, y control de aclaramiento de infección. En caso de infección por un agente se realiza estudio para descartar coinfección.

b. VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO

Se realizan controles endoscópicos e histológicos periódicos según se detalla en el

epígrafe de monitorización. El diagnóstico del rechazo se hace basándose en la sospecha clínica (habitualmente disfunción del injerto con mayor o menor afectación del estado general) con el apoyo de los hallazgos analíticos e histológicos.

- En el caso del rechazo celular agudo los hallazgos endoscópicos e histológicos y la repercusión clínica permiten clasificarlo en leve, moderado y grave según criterios internacionalmente admitidos (360, 403, 404).

El tratamiento en este caso consiste en:

- *Incremento de la dosis de tacrolimus* (mediante administración oral ó intravenosa si esta fuera necesaria) para conseguir niveles deseados en sangre (alrededor de 15-20 ng/ml).
- *Bolos de esteroides*: Tres días de bolos de esteroides a dosis de 20 mg/kg/día en 3 dosis con reciclaje posterior durante 5 días (10, 7, 5, 2, 1 mg/kg/día) hasta alcanzar la dosis previa al episodio de rechazo.

Si el rechazo resulta ser corticorresistente, se utilizan tratamientos alternativos:

- *Gammaglobulina antitimocítica* de conejo (rATG) (Timoglobulina[®]): 1,5-2 mg/kg/día x 7-14 días. Ajustando si existe leucopenia o trombopenia.
- *Alemtuzumab* (Campath[®]): 0,5 mg/kg (máx 30 mg)
- *Infliximab* (anti-TNF) (Remicade[®]): 5 mg/kg una dosis a la semana x 3-4 semanas.

En algunos casos graves y resistentes ha sido necesaria la trasplantectomía.

- En el caso del rechazo humoral se realizan controles periódicos (cada 2 semanas en el post-trasplante inmediato). Inicialmente se realiza titulación de anticuerpos anti-HLA tipo I y II de forma inespecífica (Luminex[®]). Se consideran positivos si son > 15.000 SFI (Clase I) ó > 20.000 SFI (Clase II). Dentro de los niveles positivos se dividen en bajos (<150.000), intermedios (150.000-350.000) ó altos (> 350.000). En el caso de ser positivos se realiza determinación de anticuerpos donante-específicos (DSA) (Luminex HLA SAB[®]).

Cuando el paciente presenta determinación positiva de anticuerpos DSA del injerto que porta en el momento de la valoración, se realiza tratamiento con gammaglobulina y Rituximab 375mg/m², una dosis semanal durante 4 semanas. Si presenta clínica y/o hallazgos histológicos compatibles (tinción con C4d) se realiza además plasmaféresis (5 sesiones con intervalos de 48-72 horas).

- El diagnóstico de sospecha de rechazo crónico se realiza en base a la clínica con apoyo de pruebas de imagen TAC y/o RMN. El diagnóstico de certeza se realiza con la pieza quirúrgica de la enterectomía, ya que no existe tratamiento médico efectivo.

c. VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO

En caso de sospecha clínica de síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPPT) (síndrome constitucional, adenopatías, masas, etc.) se realizan pruebas de imagen (radiografía, TAC, RMN), valoración ORL y estudio del estado frente al EBV en el momento de la sospecha.

La confirmación se realiza con estudio histológico con toma de muestras del órgano afectado (amígdalas, adenopatía). En función de los hallazgos histológicos el cuadro queda clasificado según criterios de la OMS (418) en lesiones precoces, SLPPT polimórfico, SLPPT monomórfico y linfoma tipo Hodgkin.

El tratamiento se adaptó al estadio con disminución de la inmunosupresión en todos ellos. En los monomórficos y algunos casos de polimórficos además se pautó tratamiento con Rituximab 375mg/m², una dosis semanal durante 4 semanas. En caso de linfoma se administró quimioterapia. Si el tumor era localizado se realizó resección quirúrgica y, en ocasiones, enterectomía en caso de refractariedad al tratamiento y tumor de localización exclusiva en el injerto.

Si la PCR del virus EBV era positiva se añadió al tratamiento valganciclovir o ganciclovir, si no lo recibía previamente.

d. VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

El diagnóstico de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) fue fundamentalmente clínico con el apoyo de estudio histológico de confirmación.

En caso de afectación leve, cutánea u oftálmica, se utilizó tratamiento tópico con esteroides, tacrolimus o ciclosporina.

Cuando la afectación fue grave y extensa se disminuyeron los niveles de tacrolimus hasta 5-10 ng/ml y, como primera elección, se indicaron corticosteroides a 10 mg/kg el primer día, 5 mg/kg el segundo y posterior descenso de 1 mg/kg por día hasta 1 mg/kg/día.

En los casos de corticorresistencia o reactivación a la retirada del tratamiento esteroideo, se utilizaron otras alternativas como:

- Fotoaféresis (en pacientes con peso superior a 18 Kg): una sesión cada 48 horas. El número de sesiones quedó supeditado a la respuesta.
- Infliximab: 10 mg/kg/semana durante 4 semanas
- Alefacept: 15 mg/semana durante 4 semanas
- Alemtuzumab: 5 mg seguidos de 10 mg, 15 mg y 30 mg separados 48 horas.

De forma paralela en estos casos graves se realizó cambio de inmunosupresión a sirolimus.

e. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

En el caso de presentar *anemia* llamativa, se realizó estudio completo que incluyó estudio medular en la mayoría de los casos, exclusión de infecciones víricas y estudio inmunohematológico.

- Los casos de afectación medular fueron remitidos al Servicio de Hematología para control y tratamiento.

- Los casos con estudio de autoinmunidad positivo (presencia de autoanticuerpos positivos, IgG o IgM, fríos o calientes) recibieron como primer escalón terapéutico prednisona 5 mg/kg/día durante 3 días con posterior descenso progresivo. En caso de refractariedad o recaída:

- Gammaglobulina IV 400 mg/kg/día durante 5 días
- Rituximab: 375 mg/m² una dosis semanal durante 4 semanas.
- Plasmaféresis: 5 sesiones a días alternos.
- Esplenectomía: en casos graves con bazo trasplantado.
- Alemtuzumab: 5 mg seguidos de 10 mg, 15 mg y 30 mg separadas 48 horas.

En muchos de estos casos, al igual que en el caso de la EICH, se realizó cambio de la inmunosupresión de base sustituyendo el tacrolimus por sirolimus.

En algunos casos, la anemia hemolítica se acompañó de plaquetopenia (síndrome de Evans). En estos casos el tratamiento aplicado fue el de la anemia hemolítica con respuesta paralela de la serie megacariocítica.

12. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos se han analizado en la Sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media, mediana y desviación típica (mínimo, máximo).

La comparación entre grupos según diferentes categorías (EICH, SLPPT y alteraciones hematológicas) respecto al tipo de trasplante, protocolo de inmunosupresión, trasplante de bazo, existencia de malla, estado al trasplante, periodo y en general con datos cualitativos, se ha estudiado usando el *test de la Chi-Cuadrado* o el *test exacto de Fisher*, dependiendo del tamaño de la tabla. Se ha cuantificado el tamaño de la asociación (tamaño del efecto) mediante la estimación de las correspondientes “*ODDs-RATIO*” (OR) usando *modelos de Regresión Logística Binaria*.

La estimación del tiempo hasta la pérdida del injerto y tiempo hasta exitus para cada trasplante, se realizó usando el *método de Kaplan-Meier*. La comparación de dichas curvas según diferentes factores (edad, EICH, SLPPT, alteraciones hematológicas, tipo de trasplante, protocolo de inmunosupresión, trasplante de bazo, existencia de malla, estado al trasplante, periodo) y, en general, con datos cualitativos, se ha realizado mediante el *test “log-rank”*. Se ha cuantificado el tamaño de la asociación (tamaño del efecto) mediante la estimación de las correspondientes “*HAZARD-RATIO*” (HR) usando *modelos de Regresión de Cox*.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos con $p < 0.05$. El programa estadístico utilizado es SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC USA).

13. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Se ha evaluado la calidad de vida en 34 pacientes supervivientes dividiéndolos en 5 grupos de edad:

- Grupo I: 0-4 años
- Grupo II: 4-17 años
- Grupo III: 8-12 años
- Grupo IV: 13-16 años
- Grupo V: mayores de 18 años.

Los pacientes completaron un cuestionario específico para su edad pero no específico para su enfermedad:

- TAPQOL: 0-4 años
- KINDL-R: 4-17 años
- SF-36v2: mayores de 18 años.

Además los cuidadores también completaron un cuestionario (SF-36)

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS

a. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

El Hospital Infantil La Paz fue acreditado para la realización de Trasplante Intestinal el 31 de julio de 1997. A partir de ese momento se convirtió en el centro español de referencia para la valoración de niños en situación de fracaso intestinal y su inclusión como candidatos a trasplante, si la situación del paciente lo aconsejaba.

Durante el periodo analizado, comprendido entre 31 de julio de 1997 y 31 de diciembre de 2012, han sido valorados un total de **197 pacientes**. La distribución por sexos ha sido 111 varones (56%) y 86 mujeres (44%). La mayor parte de los pacientes valorados presentaban una patología de comienzo neonatal (87%). La mediana de edad de los pacientes valorados fue de 184 días.

Figura 11. Procedencia autonómica.



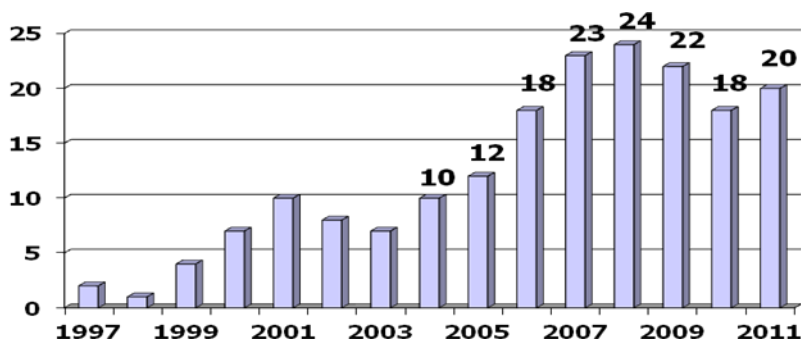
Figura 12. Procedencia provincial



En cuanto a la procedencia, sólo 40 pacientes procedían de nuestro hospital. La mayoría (**157; 81%**) fueron remitidos desde otro hospital; de ellos, 7 desde hospitales extranjeros. En las figuras 11 y 12 se representa el origen de los pacientes. Los pacientes fueron remitidos desde **todas** las comunidades autónomas del estado español con un claro predominio de Andalucía y de hospitales públicos y privados de la Comunidad de Madrid. Sorprende el único paciente remitido desde Cataluña, pese a la población y desarrollo sanitario de esa comunidad. El origen provincial hace referencia a la provincia desde la que se remite al paciente, no al lugar de nacimiento del mismo, y, en general, depende de la organización sanitaria autonómica. Excluyendo Madrid, las provincias con mayor número de pacientes remitidos fueron Sevilla, Zaragoza, Granada, Murcia y Alicante.

El número de pacientes evaluados por año se fue incrementando a lo largo del tiempo a medida que el programa se ha ido consolidando. En la figura 13 se aprecia que, tras un periodo inicial de valoración de pacientes aislados, el número de pacientes valorados por año se ha estabilizado en torno a 20 en los últimos seis años.

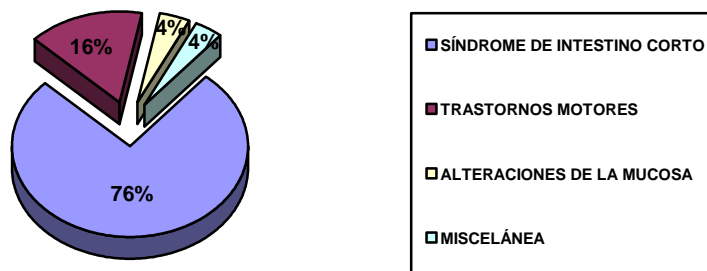
Figura 13. Distribución de la valoración de candidatos por años.



b. ETIOLOGÍA DEL FRACASO INTESTINAL

La causa más frecuente del fracaso intestinal fue, con mucha diferencia, el síndrome de intestino corto con 151 casos (76%), generalmente relacionado con patología neonatal, y, dentro del mismo, la más frecuente fue la enterocolitis necrosante.

Figura 14. Distribución por causas del fracaso intestinal



Como manifestación de la severidad del trastorno causante del fracaso intestinal, cabe reseñar que una cuarta parte de los pacientes presentaban menos de 25 cm de intestino remanente y un 44% menos de 50 cm.

Tabla 45. Causas de síndrome de intestino corto

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO	
Enterocolitis necrosante	56 (37%)
Vólvulo	34 (23%)
Atresia	25 (16%)
Gastrosquisis	25 (16%)
Miscelánea	11 (7%)
TOTAL: 151	
Intestino residual < 25 cm: 41 (27%)	25-50 cm: 26 (17%)

La segunda causa en frecuencia fueron los trastornos motores, sobre todo la pseudoobstrucción intestinal crónica (habitualmente miógena y no familiar) y, en menor medida, la enfermedad de Hirschsprung extensa (con mutaciones frecuentes en el oncogen RET). Los pacientes con alteraciones de la mucosa intestinal (enfermedad de inclusiones microvellositarias y displasia epitelial intestinal) fueron mucho menos numerosos. Un último grupo de pacientes valorados corresponde a patologías aisladas mucho menos frecuentes y, en algunos casos, excepcionales (enfermedad mitocondrial, pseudotumor inflamatorio, anendocrinosis entérica, etc.). En la Figura 14 y Tablas 45 y 46 se expone la distribución por grupos de las causas de fracaso intestinal de los pacientes evaluados

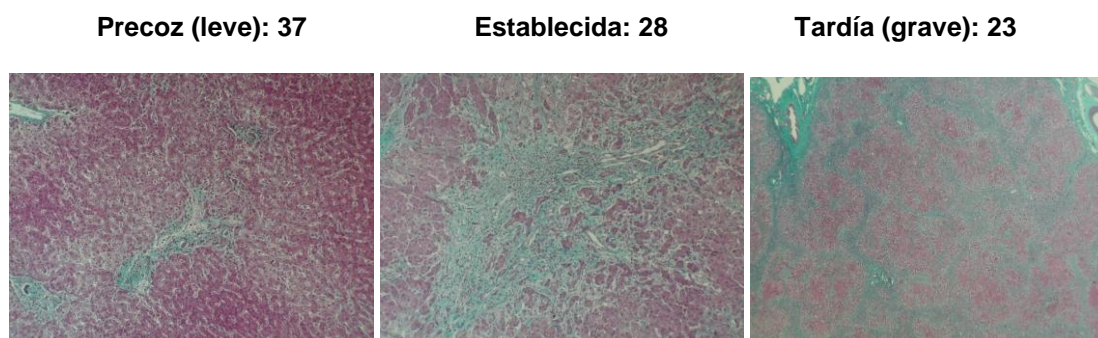
Tabla 46. Otras causas de fracaso intestinal

OTRAS CAUSAS DE FRACASO INTESTINAL	
Trastornos motores	31
Pseudoobstrucción intestinal crónica	18
Enfermedad de Hirschsprung	10
S. Berdon	3
Alteraciones de la mucosa	8
Enf. Inclusiones microvellositarias	5
Displasia epitelial	3
Miscelánea	7
Pseudotumor inflamatorio	1
Tumor desmoide	1
Enfermedad mitocondrial	1
Anendocrinosis entérica	1
Enteropatía autoinmune	1
Diarrea sódica	1
Síndrome Martínez-Frías	1
TOTAL: 46	

c. AFECTACIÓN HEPÁTICA.

La afectación hepática es una de las complicaciones más frecuentes y graves de los pacientes con fracaso intestinal que reciben nutrición parenteral prolongada, condiciona el pronóstico, determina el tipo de trasplante y limita la supervivencia durante el periodo en lista de espera de trasplante. Por ello, los pacientes deben ser remitidos antes de que la hepatopatía haya evolucionado. Sin embargo, de los 157 pacientes remitidos, 88 (56%) presentaban hepatopatía: Precoz (leve): 37, establecida: 28 y tardía (grave): 23.

Figura 15. Hepatopatía asociada a fracaso intestinal



Eso significa que un 34% (51 pacientes) presentaban hepatopatía moderada o grave en el momento de la remisión a nuestra Unidad. Los criterios que definían el grado de hepatopatía fueron los expuestos en la introducción (291). Un número significativo de pacientes presentaban signos de insuficiencia hepática (hipoglucemia, hipoprotrombinemia) y diátesis hemorrágica (por trombopenia, hipertensión portal y coagulopatía) con las implicaciones pronósticas y evolutivas que ello supone.

d. ACCESOS VASCULARES

Las pruebas realizadas (eco-doppler vascular en todos ellos y angiorresonancia magnética en casos dudosos) para el estudio de los accesos venosos centrales pusieron de manifiesto los siguientes resultados:

➤ Ningún acceso ocluido:	97 pacientes
➤ Un acceso:	36 pacientes
➤ Dos accesos:	14 pacientes
➤ Tres accesos:	6 pacientes
➤ Todos los accesos ocluidos:	4 pacientes
<hr/>	
157 pacientes remitidos	

Es decir, un 15% (24 pacientes) presentaban oclusión de 2 o más accesos venosos en el momento de ser valorados que, por sí mismo, constituye una indicación de trasplante intestinal (197, 198) y que obliga al empleo de accesos venosos alternativos de alto riesgo (como los transhepáticos) y, en algunos casos, a iniciar el trasplante con una toracotomía para la colocación de un catéter intraauricular directo.

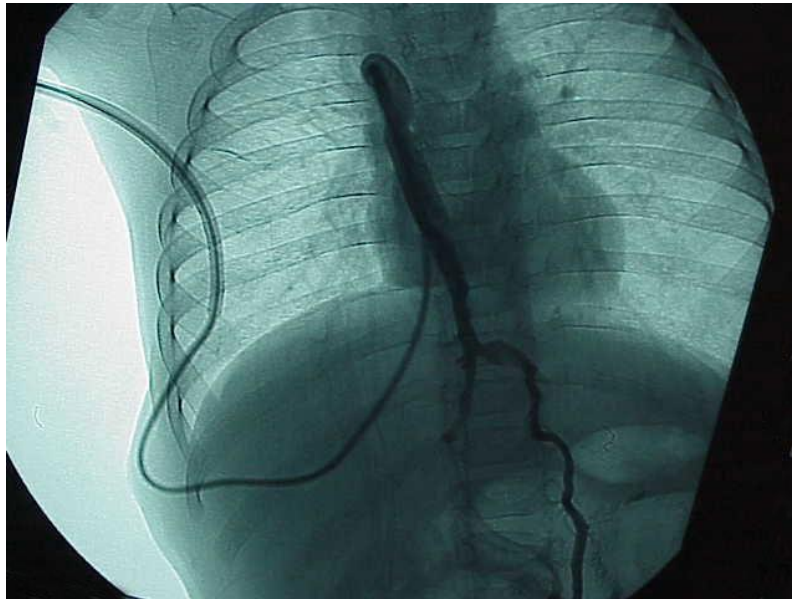
e. OTROS ASPECTOS.

Otras características de los pacientes evaluados fueron:

- Malnutrición moderada/severa: 72 pacientes (46%)
- Sepsis por catéter (2 ó más): 58 pacientes (37%)
- Media de laparotomías previas a su remisión (rango): 4,4 (1-43)

La malnutrición fue una manifestación del fracaso intestinal, nutrición parenteral insuficiente o inadecuada, infecciones recurrentes o hepatopatía avanzada. La frecuencia de infecciones asociadas a catéter fue en muchos casos muy elevada y podía constituir por sí misma una indicación de trasplante intestinal y, en algunos casos, estaba relacionada con un adiestramiento familiar insuficiente en técnicas de asepsia y antisepsia. Por último, los pacientes con intestino corto habían sido sometidos a numerosas intervenciones antes de la remisión a nuestra Unidad, con el caso extremo de un paciente con enfermedad de Crohn que había sufrido 43 laparotomías por motivos muy variados.

Figura 16. Accesos vasculares alternativos



16a: Catéter transhepático en hemiázigos

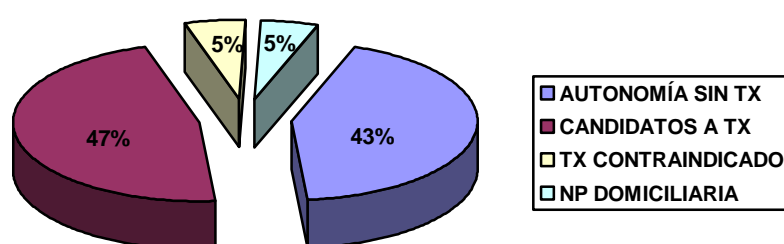


16b: Catéter transhepático desplazado con derrame pleural

2. LISTA DE CANDIDATOS

De los 197 pacientes evaluados, 85 adquirieron autonomía digestiva sin precisar trasplante (43%), 92 pacientes (46%) fueron incluidos como candidatos a trasplante, en 10 pacientes (5%) se contraindicó el trasplante y otros 10 pacientes (5%) se encuentran en nutrición parenteral domiciliaria en espera de alcanzar la autonomía o se mantienen a la espera de ser incluidos por buena calidad de vida con soporte parenteral.

Figura 17. Distribución de pacientes evaluados

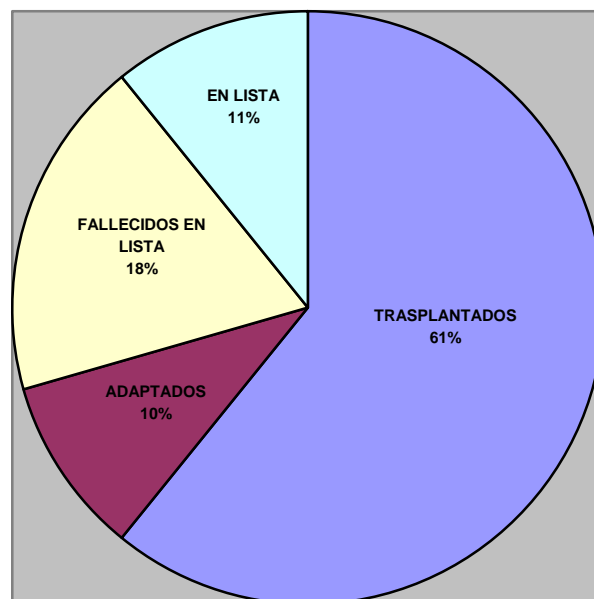


Gran parte de los pacientes adaptados estuvieron durante un tiempo más o menos prolongado en el programa de nutrición parenteral domiciliaria como describiremos posteriormente, y algunos precisaron intervenciones quirúrgicas para conseguir dicha adaptación.

De los 10 pacientes evaluados en los que se contraindicó el trasplante, 5 lo fueron por encefalopatía severa, 4 por hepatopatía terminal con importante deterioro general (uno de ellos además con daño neurológico y otro broncodisplasia) y un paciente presentaba un síndrome de Ondina.

De los 92 pacientes incluidos como candidatos, 56 (60%) han sido trasplantados, 17 (18,5%) fallecieron en lista, 9 (9,8%) salieron de lista por adaptación y 10 pacientes (10,8%) permanecen en lista.

Figura 18. Evolución de pacientes incluidos como candidatos a trasplante



Llama la atención la mortalidad en lista que se sitúa en torno al 20 % que alerta sobre la importancia de una remisión precoz para valoración.

El tiempo medio en lista de espera fue de 275 ± 236 días (mediana de 226).

3. ADAPTACIÓN SIN TRASPLANTE

Una gran parte de los pacientes valorados precisaron inclusión en el programa de nutrición parenteral domiciliaria. Algunos de ellos como paso previo a su adaptación y la consecución de la autonomía digestiva y otros en espera de injerto. Otros precisaron además intervenciones quirúrgicas para mejorar la funcionalidad del tubo digestivo.

a. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se realizaron un total de *187 procedimientos quirúrgicos* sobre los 197 pacientes valorados. De ellos cabe destacar:

- 13 enteroplastias
- 6 enteroplastias seriadas transversas (STEPs)
- 2 enteroplastias mediante técnica de Bianchi.
- 15 cierres de ostomía con puesta en continuidad del intestino remanente.

El resto de los procedimientos engloban intervenciones variadas como remodelación de anastomosis, adhesiolisis, resección de segmentos prolapsados de ostomías, etc.

b. PROGRAMA DE NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

Del total de pacientes valorados, **97** fueron incluidos en el programa de nutrición parenteral domiciliaria. De ellos, 24 fallecieron, 27 recibieron un trasplante intestinal, 21 se adaptaron y 25 se encuentran actualmente recibiendo nutrición parenteral en su domicilio. De estos últimos:

- 10 son candidatos a trasplante
- 14 no están incluidos
- 1 ha sido trasplantado y recibe apoyo parenteral por disfunción del injerto

La *duración* total del soporte nutricional parenteral fue de 65.660 días (182,38 años), con una mediana de 430,5 días (72-3164). De los 97 pacientes, 61 (62,88%) se mantuvieron en el programa más de un año.

El número de *sepsis* asociadas a catéteres fue de 158 con una media de 1,6 episodios por paciente (mediana de 1). Esto implica 0,86 cuadros por paciente y año de NP (2,4/1000 días NP).

Se canalizaron un total de 201 *catéteres* que presentaron 46 *complicaciones mecánicas*:

- 5 obstrucciones
- 13 roturas
- 28 desplazamientos

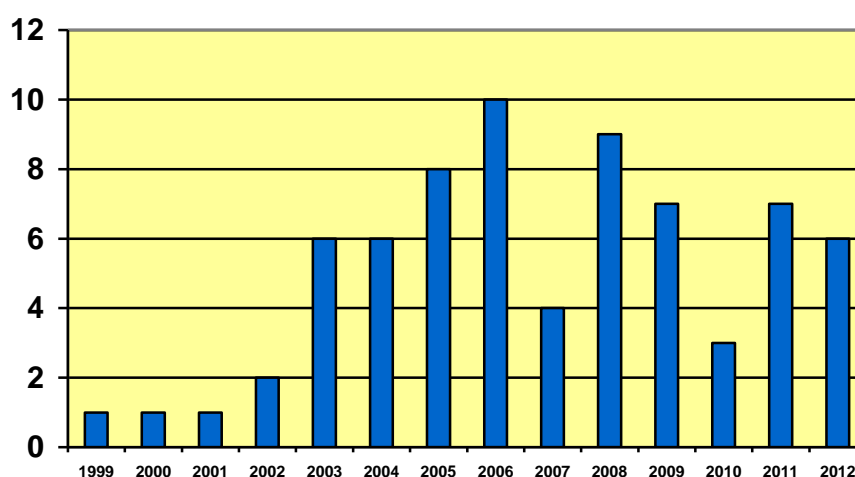
4. TRASPLANTE

a. TRASPLANTES REALIZADOS Y TIPOS

En el periodo analizado se realizaron **71 trasplantes** en *56 pacientes* (30 varones y 26 mujeres), esto significa que en 15 casos se trataba de retrasplantes. De ellos, en 12 se trataba del segundo injerto y en 3 del tercero.

La distribución por años se detalla en la figura 19.

Figura 19. Detalle de los trasplantes realizados por año.

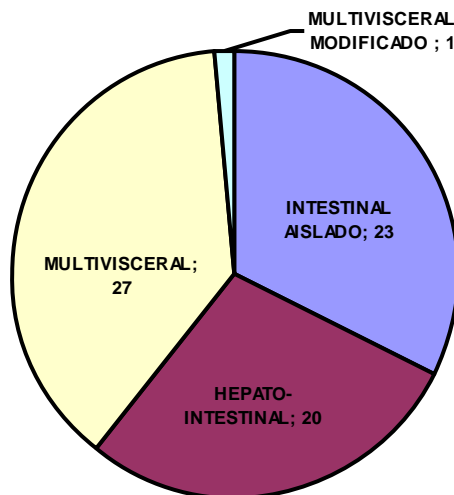


Respecto al tipo de trasplante, 23 fueron intestinales aislados, 20 hepatointestinales, 27 multiviscerales y 1 multivisceral modificado (Figura 20). En 10 trasplantes se incluyó el bazo en el injerto, 27 conservaron su propio bazo y 34 quedaron esplenectomizados. La mediana de edad de los pacientes trasplantados fue de 3,17 años (0,53-19,8 años).

La indicación para los diferentes tipos de trasplante vino determinada por la existencia de hepatopatía avanzada que obligaba a incluir el hígado en el injerto (hepatointestinal o multivisceral) o la afectación del estómago en la patología que motivaba el trasplante (pseudoobstrucción intestinal). Así mismo, el bajo peso de los candidatos motivó

que, por motivos técnicos, en muchas ocasiones se indicase injerto multivisceral en vez de hepatointestinal. Fue necesario el uso de malla de Goretex® para el cierre de la pared abdominal en 20 casos.

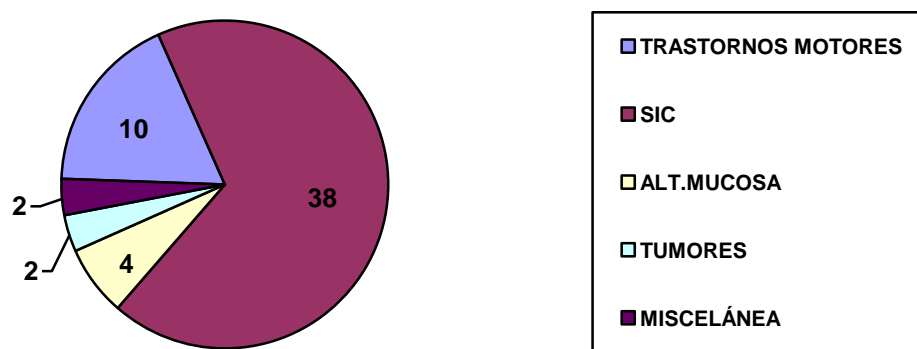
Figura 20. Tipo de trasplantes



b. INDICACIONES

La indicación de trasplante más frecuente fue el *síndrome de intestino corto* con 38 casos, seguida de *10 trastornos motores* (7 pseudoobstrucción intestinal crónica, 2 enfermedad de Hirschsprung extensa y 1 síndrome de Berdon), *4 enfermedades mucosas* (2 pacientes con enfermedad por inclusiones microvellositarias y 2 displasia epitelial), *2 tumores intraabdominales irresecables* (un tumor desmoide en el contexto de un síndrome de Gardner y un pseudotumor inflamatorio) y un *grupo misceláneo* con una enfermedad por depleción de ADN mitocondrial y una paciente con síndrome de Martínez-Frías. En la figura 21 se muestra la distribución de las indicaciones.

Figura 21. Indicaciones para el trasplante.



La etiología de los pacientes con síndrome de intestino corto se detalla en la Tabla 47.

Tabla 47. Etiología de los síndromes de intestino corto

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO	
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	9
VÓLVULO INTESTINAL	9
GASTROSQUISIS	8
ISQUEMIA INTESTINAL	6
ATRESIA INTESTINAL	5
ENFERMEDAD DE CROHN	1
TOTAL	38

c. PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN

Los protocolos de inmunosupresión se fueron modificando a lo largo del tiempo a medida que la experiencia mundial y personal así lo aconsejó. De esta forma se distinguen 4 grupos que se distribuyen de la siguiente manera (Tabla 48). Se describen más detalles de la cronología y características de estos protocolos en el apartado "Material y métodos".

Tabla 48. Protocolos de inmunosupresión.

	MEDICACIÓN	Nº PACIENTES
PROTOCOLO I	TACROLIMUS VO O IV	14
	ESTEROIDES	
	BASILIXIMAB	
	AZATIOPRINA	
PROTOCOLO II	TACROLIMUS VO	11
	TIMOGLOBULINA	
PROTOCOLO III	TACROLIMUS VO	37
	ESTEROIDES	
	BASILIXIMAB	
PROTOCOLO IV	TACROLIMUS	10
	ALEMTUZUMAB	

El *sirolimus* ha sido utilizado en nuestra serie con fármaco de segunda línea en el mantenimiento de pacientes con complicaciones como insuficiencia renal crónica o alteraciones inmunológicas como EICH o alteraciones hematológicas. Se ha utilizado como tratamiento coadyuvante con tacrolimus en 9 pacientes. Sólo un caso ha presentado un cuadro compatible con rechazo humoral mientras recibía esta pauta. Previo a la introducción de sirolimus, un paciente presentó EICH y 2 alteraciones hematológicas que contribuyeron a apoyar la indicación de este fármaco, junto con una mayor o menor afectación renal, ya que el uso concomitante de tacrolimus y sirolimus permite utilizar menores niveles del primero. Además se ha utilizado en monoterapia en un total de 8 casos. Ninguno de ellos ha presentado complicaciones reseñables. Tenían como antecedente EICH en 4 casos, PTLD en uno y alteraciones hematológicas en otros 4, que constituyó la indicación de la conversión del tratamiento inmunosupresor.

d. COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE

Complicaciones quirúrgicas

Fueron necesarias 21 laparotomías (29,6%) tras el trasplante por los siguientes motivos:

- 8 perforaciones o dehiscencias de anastomosis.
- 7 cuadros obstructivos por bridas, hernias internas, etc.
- 4 hemorragias.
- 2 abscesos.

En esta cifra no están incluidas las plicaturas por paresia diafragmática, las retiradas de las malla de Goretex®, cierres de ileostomía, enterectomía por rechazo o SLPPT, esplenectomías post-trasplante por complicaciones hematoinmunológicas, etc.

Infecciones bacterianas

La infección es la complicación más frecuente del trasplante, asociada a la inmunosupresión. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes. Las infecciones asociadas a catéter no han sido cuantificadas en nuestra serie completa, pero afectaron a un 60 % de los pacientes en los 46 primeros trasplantes. Los gérmenes más frecuentes fueron los gram negativos (*Klebsiella*, *enterobacter*, *E. coli* y *Pseudomona*) y, con menor frecuencia, los gram positivos (*estafilococo epidermidis* y *enterococo*).

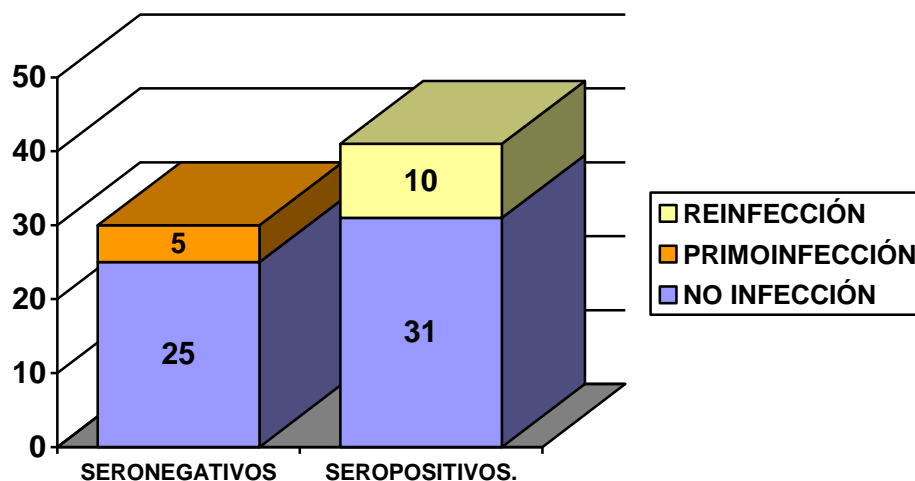
Cabe destacar la existencia de un caso de *tuberculosis miliar* diagnosticada tras un cuadro de fiebre de origen desconocido de varias semanas de evolución. El diagnóstico se obtuvo tras la obtención de una muestra de médula ósea con el hallazgo de granulomas caseificantes y PCR positiva para *mycobacterium tuberculosis*. Posteriormente se realizó prueba de Mantoux que sorprendentemente resultó positiva. La infección se produjo en el contexto de una paciente con intensa inmunosupresión tras ser tratada con rituximab, alefacept y alemtuzumab por un cuadro de anemia hemolítica autoinmune y enfermedad injerto contra huésped grave. La infección se resolvió satisfactoriamente con tratamiento tuberculostático (cuádruple terapia) durante dos años.

Infecciones víricas

Dentro de las infecciones víricas, hay que destacar, por su frecuencia, el CMV y el VEB.

- **Citomegalovirus.** Respecto al CMV, de los 71 trasplantes, 30 eran seronegativos en el pretrasplante y 41 eran seropositivos. En el postrasplante, 5 seronegativos desarrollaron una primoinfección (16,6%) y 10 de los seropositivos una reactivación de la infección (24,4%). Los resultados se exponen en la Figura 22. La tasa total de infección fue del 21,1%.

Figura 22. Incidencia de la infección por CMV

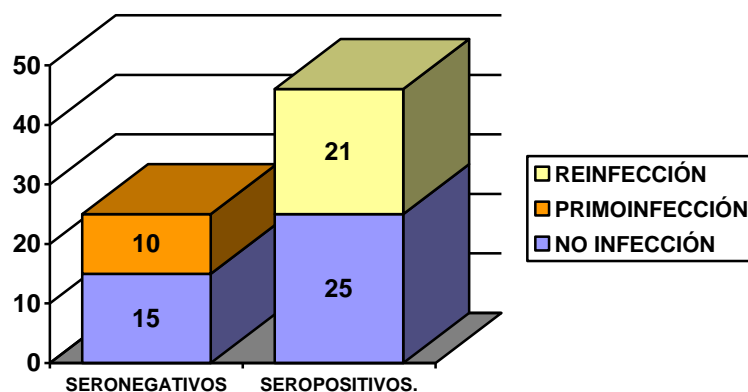


Las manifestaciones clínicas de la infección fueron en 6 casos asintomáticos, 2 desarrollaron un síndrome viral, 6 un cuadro con afectación gastrointestinal, 1 con afectación hepática y pulmonar. Hay que destacar que en dos de los casos de afectación digestiva la alteración fue grave, estando implicado en un caso el duodeno y en otro el recto nativo. Este último caso afectaba a una mucosa alterada por enfermedad de injerto contra huésped grave.

- **Virus Epstein-Bar.** De los 71 trasplantes, 25 (35,2%) eran VEB seronegativos pretrasplante y 46 (64,8%) seropositivos. De los pacientes que presentaron infección

activa por VEB (31 pacientes), en 10 de ellos se trató de una primoinfección y en 21 de una reactivación, lo que supone una tasa de infección global del 43,6 %. Ver figura 23.

Figura 23. Incidencia de la infección por VEB



- **Virus entéricos.** Los virus entéricos fueron especialmente importantes, no solo por su frecuencia sino por su repercusión.

16 pacientes presentaron infección por norovirus. La duración media de la infección fue de 257,4 días, con una paciente que a fecha 31/12/2012 mantiene una PCR positiva de norovirus en heces con un tiempo de evolución de 316 días. La mediana de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la infección fue de 96,5 días. En 6 de los 16 pacientes (37,5%) la infección provocó una disfunción prolongada del injerto. En estos 6 pacientes el tiempo de aclaramiento del virus fue prolongado (más de 300 días de media).

En 7 casos se produjo coinfección de norovirus con otros virus entéricos. En 2 pacientes se produjo coinfección con adenovirus y en 5 por rotavirus. En 2 casos se produjo infección simultánea por 3 virus, en uno por coronavirus y en otro astrovirus, además de norovirus y rotavirus.

- **Otras infecciones víricas.**

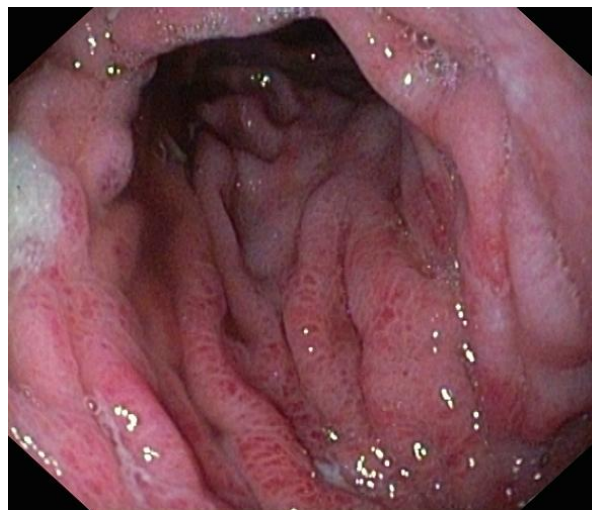
Otras infecciones por virus con repercusión clínica importante fueron:

- Dos infecciones sistémicas por adenovirus: en un caso neumonitis grave que se resolvió tras tratamiento con foscarnet y en el otro hepatitis fulminante en

un paciente autónomo en alta domiciliaria que, a los dos meses del trasplante, presentó un síndrome febril con gran afectación general y fallo hepático que le condujo al fallecimiento en 72 horas.

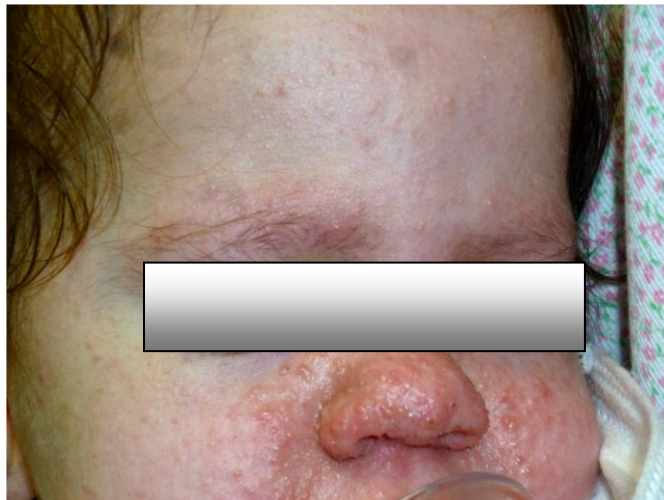
- Dos infecciones por parvovirus B19: en un paciente produjo un síndrome viral febril y en otro una anemia aplásica prolongada, sin resolver en el momento actual, asociada a una PCR persistentemente positiva en sangre para este virus.
- Una infección por enterovirus con afectación digestiva: ileitis (diarrea profusa prolongada) que precisó nutrición parenteral por disfunción del injerto y gastritis erosiva (Figura 24).

Figura 24. Gastritis erosiva por enterovirus



- Una infección cutánea por poliomavirus: en la misma paciente anterior y casi de forma simultánea con la infección por enterovirus. Provocó en la paciente una tricodisplasia facial grave. En la figura 25 se muestra el aspecto de la paciente. En la actualidad recibe tratamiento tópico con cidofovir con respuesta parcial.

Figura 25. Aspecto de la paciente con tricodisplasia facial



Infecciones fúngicas

La incidencia de infecciones fúngicas diseminadas en nuestra serie ha sido del 8,5% (6 pacientes en 71 trasplantes), en 4 de ellos se aisló *Candida* (3 *C. albicans* y una *C. glabrata*), en uno *Histoplasma capsulatum* y en otro *Aspergillus terreus*. Tres de estas infecciones sistémicas resultaron mortales:

- Una histoplasmosis en una paciente venezolana, a los dos años y nueve meses del trasplante. La paciente, tras la realización del trasplante y una vez autónoma y con régimen de vida normal, regresó a su país de origen. Allí desarrolló un cuadro de diarrea hemorrágica por *Histoplasma capsulatum* que le condujo a la muerte. No conocemos los detalles por producirse, como hemos dicho, en Venezuela.
- Una aspergillosis broncopulmonar invasiva. Se trataba de un paciente de 10 años que, a los 2 años del trasplante, presentó una enfermedad de injerto contra huésped grave por lo que precisó varios tratamientos inmunosupresores, desarrollando inmediatamente después una infección por *Aspergillus terreus* con afectación pulmonar y bronquial que produjo rotura de la tráquea y posterior fallecimiento.

- Una candidiasis sistémica en el postrasplante inmediato. A las 2 semanas post-trasplante presentó un cuadro de enfermedad de injerto contra huésped que precisó tratamiento con esteroides y timoglobulina. En este contexto presentó una infección sistémica por *Cándida albicans* resistente a tratamiento que le condujo a la muerte en pocos días.

Rechazo celular agudo

Se han producido un total de 19 episodios de rechazo celular agudo en los 71 trasplantes realizados (26,7%). De ellos 4 han sido leves, 6 moderados y 9 (12,6%) graves. De estos 9 rechazos graves, en 7 se produjo la pérdida del injerto (con supervivencia del paciente), otro precisó resección parcial del mismo y en un caso se produjo la muerte como consecuencia de una hemorragia cerebral en probable relación con un efecto secundario de la medicación inmunosupresora. Dos de estos rechazos graves se produjeron de forma tardía (más de dos años post-trasplante).

Tabla 49. Distribución de rechazos celulares agudos por tipo de injerto.

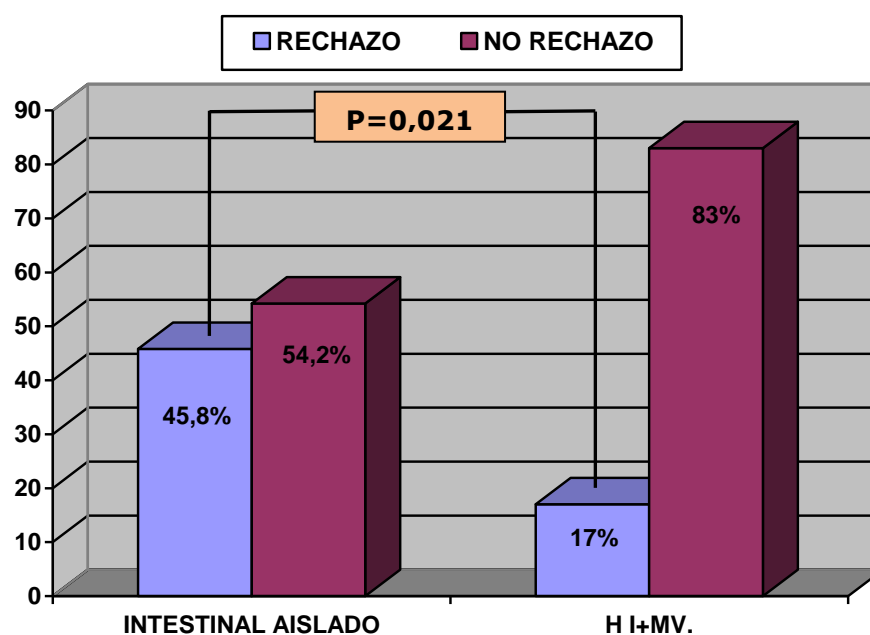
TIPO DE INJERTO	RECHAZO		TOTAL
	SI	NO	
INTESTINAL AISLADO	11 (45,8%)	13 (54,2%)	24 (100%)
HEPATO-INTESTINAL	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)
MULTIVISCERAL	3 (11,1%)	24 (88,8%)	27 (100%)
TOTAL	19 (26,7%)	52 (73,2%)	71 (100%)

En la Tabla 49 se muestran los resultados agrupados por *tipo de injerto*. A efectos estadísticos, se ha decidido incluir el único trasplante multivisceral modificado dentro del grupo de intestinal aislado por ser inmunológicamente idénticos. Llama la atención una

aparente mayor frecuencia de rechazo en el grupo de injertos intestinales aislados. Esta diferencia se hace más evidente cuando se agrupan los injertos hepatointestinales (HI) y multiviscerales (MV) (con el factor en común de incluir el hígado) y se comparan los el trasplante intestinal aislado.

En la Figura 26 se representa la frecuencia en estos dos tipos de injerto. Como se puede observar, la diferencia es estadísticamente significativa, de tal forma que podemos decir que, en nuestra experiencia, *el rechazo celular agudo fue menos frecuente cuando el hígado estaba incluido en el injerto*. Hay que resaltar también que, de los 9 rechazos graves, 7 correspondían a trasplantes intestinales aislados.

Figura 26. Análisis comparativo de la frecuencia de rechazo celular agudo en injertos con/sin hígado



Respecto a la incidencia de rechazo por grupos de *protocolo inmunosupresor*, como ya hemos expuesto previamente, los pacientes se dividen en 4 grupos:

- Protocolo I: 14 pacientes. Tacrolimus iv u oral + esteroides + azatioprina + basiliximab.
- Protocolo II: 11 pacientes. Tacrolimus oral + timoglobulina

- Protocolo III: 37 pacientes. Tacrolimus oral + esteroides + basiliximab
- Protocolo IV: 10 pacientes. Tacrolimus + alemtuzumab

A efectos estadísticos y por su similitud, se ha decidido agrupar los pacientes del grupo I y III (no tolerogénicos). Los resultados se expresan en la tabla 50.

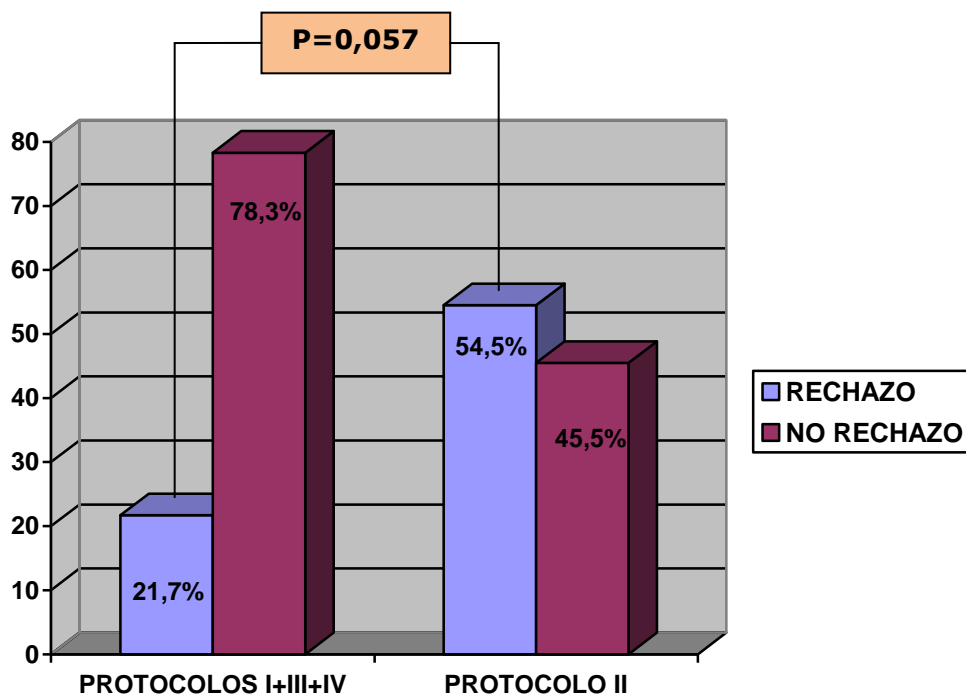
Tabla 50. Distribución de rechazos celulares agudos por protocolo de inmunosupresión

PROTOCOLO	RECHAZO		TOTAL
	SI	NO	
PROTOCOLO I+III	11 (22%)	39 (78%)	50 (100%)
PROTOCOLO II	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100%)
PROTOCOLO IV	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
TOTAL	19 (26,8%)	52 (73,2%)	71 (100%)

Nuevamente parece haber una mayor frecuencia de rechazo en los pacientes del grupo del protocolo II, no obstante esta diferencia no es significativa debido fundamentalmente al escaso número de pacientes que conforman los grupos. Si se estudia la frecuencia de rechazo del protocolo II frente al resto de los protocolos, la diferencia roza el límite de la significación con $p=0,057$ (Figura 27). De tal forma que, aplicando una regresión logística, se obtiene una odds ratio de 4,34 con un intervalo de confianza del 95% de 1,140-16,5. Esto significa que el riesgo de presentar un rechazo agudo en los pacientes del grupo II es de media 4,34 veces mayor que en el resto de los grupos.

La *presencia de bazo* en el injerto no resultó importante a la hora de evaluar el riesgo de rechazo. De los 10 pacientes con bazo trasplantado, presentaron rechazo 3, lo que significa una incidencia del 30%, frente a 6 de 34 pacientes esplenectomizados (17,6%) y 10 de 27 que conservaron el bazo nativo (37%). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ningún caso.

Figura 27. Análisis comparativo de la frecuencia de rechazo celular agudo en protocolo de inmunosupresión II (Timoglobulina) frente al resto de protocolos.



Rechazo humoral.

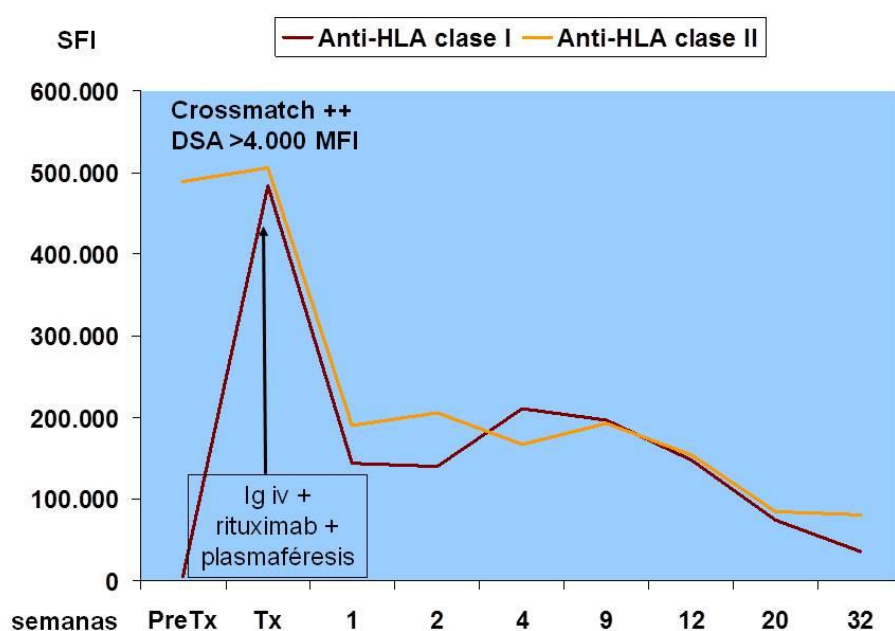
Desde enero de 2012, momento desde el que disponemos de la posibilidad de determinar anticuerpos anti-HLA, se han evaluado 17 candidatos y 28 pacientes trasplantados mediante la técnica de Luminex®. De los 28 pacientes trasplantados, 17 eran multiviscerales, un multivisceral modificado, 5 hepatointestinales y 5 intestinales aislados. Siete de ellos eran pacientes retrasplantados. En aquellos en los que la determinación fue positiva se realizó la técnica Luminex-HLA SAB® para la determinación de anticuerpos específicos contra el donante.

De los 17 candidatos, 15 fueron negativos para la determinación de anti-HLA I y II. Los dos pacientes con determinación positiva eran candidatos a un tercer injerto.

De los 28 pacientes trasplantados, 22 fueron negativos y 6 positivos. 5 de ellos eran pacientes retrasplantados (3 con un tercer injerto), cuatro con anticuerpos específicos frente a anteriores donantes (dos de clase I y dos de clase II) sin signos clínicos de rechazo.

Un paciente (tercer injerto) tenía prueba cruzada positiva y anticuerpos positivos anti-HLA I (484.159 SFI) (valor normal <15.000) y anti-HLA II (506.416 SFI) (valor normal <20.000) con anticuerpos específicos frente a sus tres donantes. No presentó signos clínicos de rechazo y los anticuerpos se normalizaron progresivamente con tratamiento desensibilizante con gammaglobulina, plasmaféresis y rituximab (Ver figura 28).

Figura 28. Evolución del título de anticuerpos anti-HLA en paciente hipersensibilizado.



El único paciente no trasplantado con anticuerpos positivos clase II (465.659 SFI) y anticuerpos específicos contra el donante fuertemente positivos, desarrolló una ileítis ulcerativa con tinción anti C4d positiva en las muestras obtenidas. Tras tratamiento con rituximab y gammaglobulina se alcanzó la normalidad clínica y analítica (Ver figura 29 y 30).

Figura 29. Ileítis ulcerativa con anticuerpos anti-HLA positivos

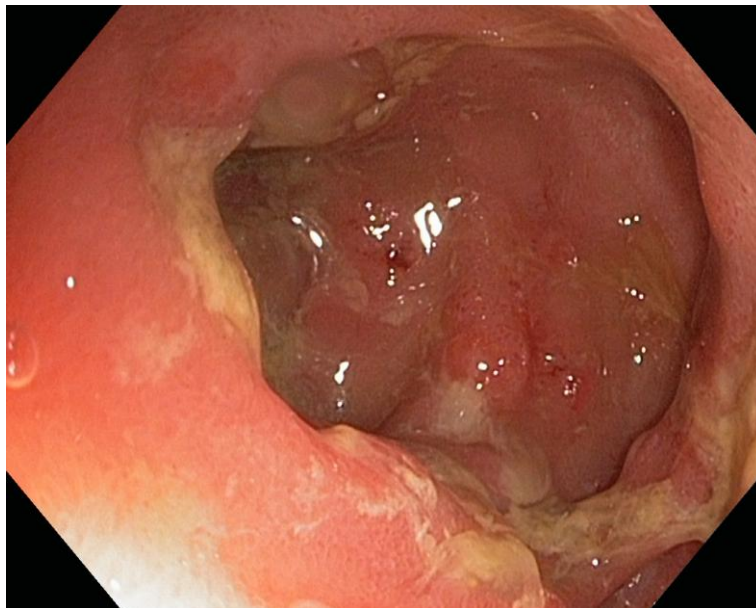
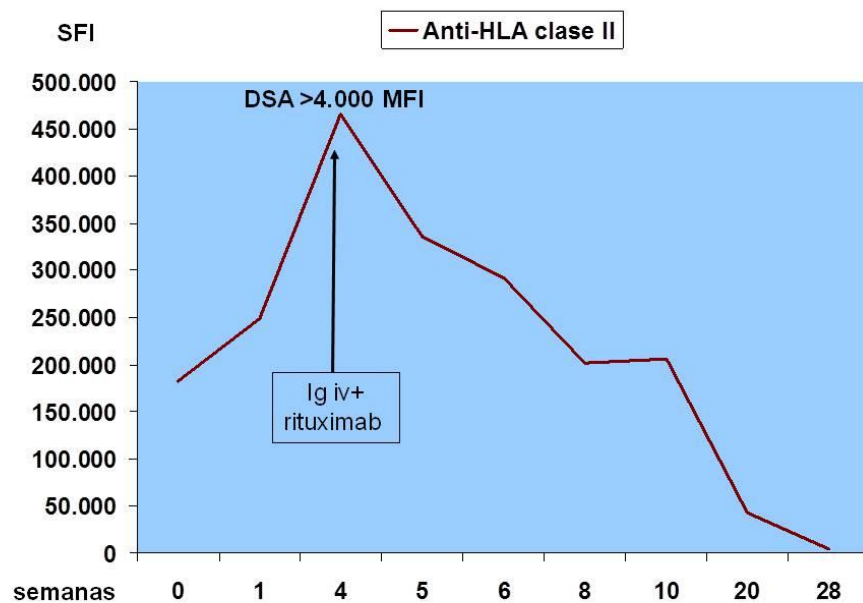


Figura 30. Evolución del título de anticuerpos anti-HLA en paciente con ileitis ulcerativa.

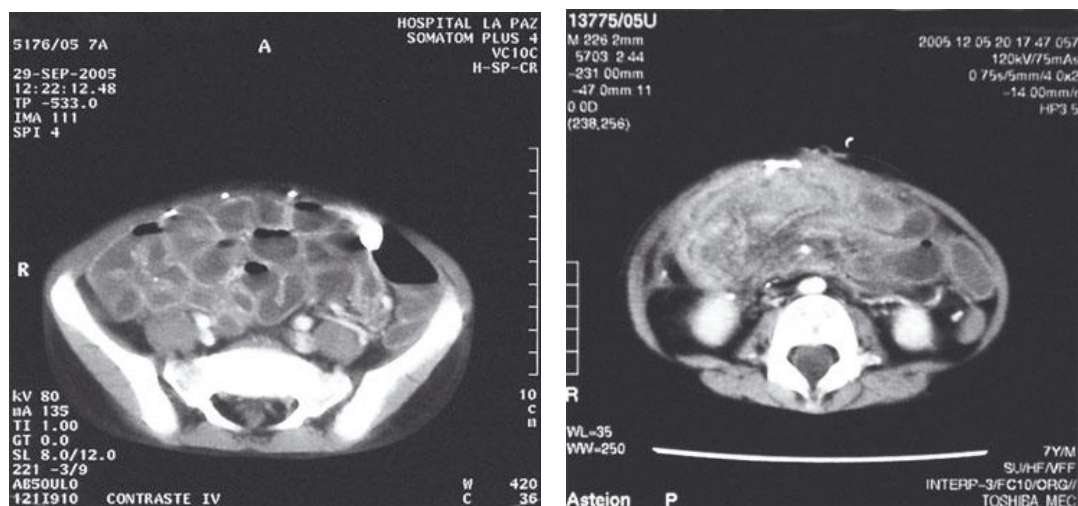


Rechazo crónico.

Cuatro pacientes han presentado un rechazo crónico. En tres de ellos se trataba de un primer injerto y en uno de un segundo injerto.

– El primer caso se trataba de un trasplante intestinal aislado realizado cuando el paciente tenía 4 años de edad por síndrome de intestino corto secundario a isquemia intestinal post-apendicectomía. Como tratamiento inmunosupresor se utilizó el protocolo con tacrolimus, esteroides, azatioprina y basiliximab. Se realizó prueba cruzada con el injerto que fue negativa, pero no disponemos de anticuerpos anti-HLA, por no disponer de esta técnica en ese momento y no estar descrito aún el rechazo humoral en el trasplante intestinal. A los 9 meses del trasplante comenzó con disfunción del injerto que empeoró progresivamente hasta que a los 2 años precisó ingreso e inicio de nutrición parenteral de soporte. Las múltiples biopsias realizadas no revelaron alteraciones llamativas y en las pruebas de imagen se apreciaban unas paredes intestinales engrosadas y signos de obstrucción intestinal con conglomerado mesentérico (Figura 31).

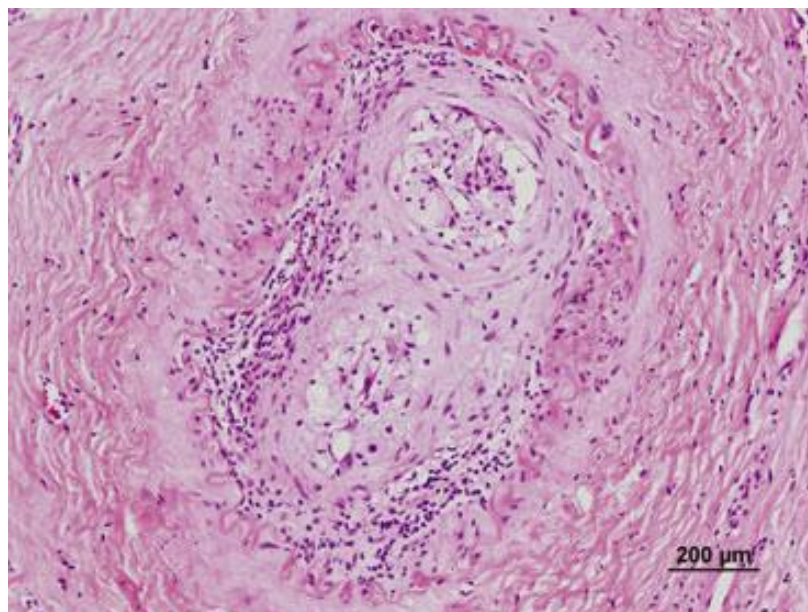
Figura 31. Imágenes radiológicas sugestivas de peritonitis esclerosante.



Ante el empeoramiento clínico, un mes más tarde se realizó laparotomía exploradora con el hallazgo de una peritonitis esclerosante que englobaba todo el intestino, por lo que fue

preciso realizar enterectomía. El examen histológico de la pieza confirmó hallazgos compatibles con rechazo crónico (proliferación fibrosa de la íntima de vasos de calibre medio) (Figura 32). A posteriori se han realizado anticuerpos anti-HLA encontrándose títulos positivos frente a ese donante. No obstante, no puede afirmarse una relación causal entre dichos anticuerpos y el rechazo crónico.

Figura 32. Reducción de la luz arterial secundaria a xantomización e intensa fibrosis subintimal



➤ El segundo paciente es un varón de 5 años de edad que recibió un trasplante intestinal aislado por atresia intestinal. El post-operatorio cursó sin grandes complicaciones y permaneció autónomo desde el punto de vista digestivo con buena función del injerto hasta casi 6 años después. En ese momento, comenzó con cuadros intermitentes de diarrea y hematoquecia con disfunción del injerto. Ante la progresión de la clínica se decidió laparotomía exploradora evidenciándose masa fibrosa con engrosamiento mesentérico que englobaba el íleon del injerto. Se realizó una enterectomía parcial dejando algo más de un metro de injerto residual, pero precisó nueva laparotomía por cuadro subobstructivo con resección completa del injerto remanente. Los hallazgos anatómo-patológicos eran

sugestivos de rechazo crónico, aunque sin las alteraciones vasculares propias de esta entidad.

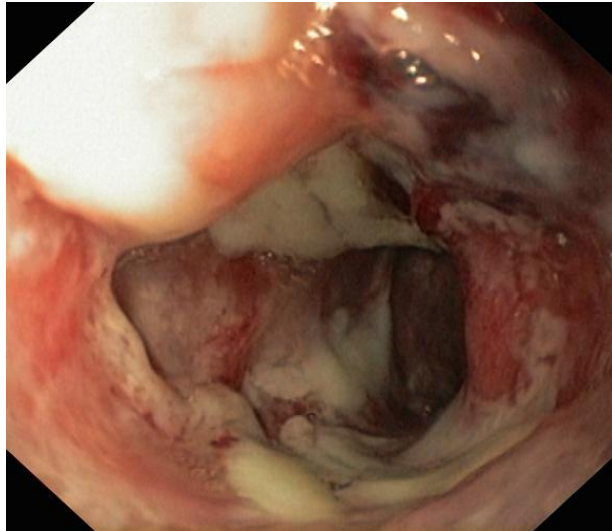
➤ El tercero es un paciente que recibió a los 13 años un trasplante intestinal aislado debido a un síndrome de intestino corto secundario a vólvulo intestinal. Tres meses después perdió el injerto por un rechazo agudo grave refractario, por lo que recibió un segundo injerto en el mismo acto quirúrgico en el que se realizó la enterectomía del primer injerto. La evolución inicial fue satisfactoria hasta unos 18 meses después en que presentó, de forma progresiva, cuadros subobstructivos que progresaron hasta la obstrucción completa. En la laparotomía se apreció masa fibrosa que englobaba todo el intestino, de consistencia pétrea motivo por el que se realizó enterectomía. En este caso los hallazgos histológicos fueron completamente compatibles con rechazo crónico. Los anticuerpos anti-HLA realizados posteriormente revelaron títulos positivos, tanto frente al primero como al segundo donante.

➤ Por último, el cuarto paciente es un varón que recibió un trasplante intestinal aislado a los 4 años de edad por fracaso intestinal secundario a gastrosquisis. La evolución fue satisfactoria inicialmente, aunque comenzó con una disfunción progresiva del injerto con diarrea y malnutrición precisando soporte nutricional parenteral a los 3 años del trasplante. A partir de ese momento presentó un empeoramiento progresivo con ulceraciones mucosas extensas (Figura 33), motivo por el que se realizó trasplantectomía. Los anticuerpos anti-HLA fueron posteriormente positivos frente a su donante.

Llama la atención que en todos los casos de rechazo crónico se trata de injertos intestinales aislados. Además en todos excepto en uno, los anticuerpos anti-HLA han sido positivos posteriormente. No obstante, no puede afirmarse su relación causal con el desarrollo del rechazo.

En cuanto al protocolo de inmunosupresión todos ellos eran del grupo I o III, basados en tacrolimus, esteroides y basiliximab. Ninguno de ellos recibió inducción con timoglobulina o alemtuzumab. No obstante, al ser la muestra tan pequeña, no puede extraerse conclusión alguna.

Figura 33. Imagen de ileítis ulcerativa grave y refractaria.



Síndrome linfoproliferativo

Se han desarrollado un total de 10 síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPPT) en 9 pacientes (un paciente desarrolló un síndrome linfoproliferativo en dos injertos diferentes). La *edad media de presentación* del SLPPT fue de 4,01 años de edad (mediana de 3,7 años; rango: 1,7-7,9). El *tiempo medio post-trasplante* fue de 7,9 meses (mediana 3,1 meses; rango: 14 días-2,3 años). Hay que destacar que en 7 pacientes se produjo dentro del primer año post-trasplante.

La incidencia por *tipos de injerto* fue 3 hepatointestinales, 6 intestinales aislados y un multivisceral. Esta distribución no es estadísticamente significativa ($p=0,077$) aunque la OR es de 3,58 (0,902-14,238) lo que implica un riesgo 3,6 veces mayor de desarrollar SLPPT en el caso de TI aislado. Se incluyó el bazo en el injerto en 2 pacientes. La inclusión del bazo no resultó un factor de riesgo en el estudio estadístico. En la Tabla 51 se describen las características de los pacientes.

En cuanto al *tipo de inmunosupresión*, 7 pacientes recibieron el protocolo III, uno el protocolo II y 2 el protocolo IV. Tampoco el tipo de inmunosupresión resultó un factor determinante en el desarrollo de SLPPT ($p=0,77$). Los niveles de tacrolimus se detallan en la Tabla 52 y oscilaban entre 15-20 ng/mL durante el primer mes, 10-15 ng/mL en el segundo y

tercer mes, 8-10 ng/mL entre el 4º y 5º mes y alrededor de 5 ng/mL a partir de ese momento. En caso de infección activa por VEB se disminuyó la inmunosupresión.

Respecto a la *infección por VEB*, 8 de los 10 pacientes presentaban una replicación activa de VEB en el momento del SLPPT. Hay que destacar que los dos pacientes negativos desarrollaron un tipo de tumor atípico. Uno de ellos linfoma T y el otro un sarcoma histiocítico, neoplasia que no está incluida dentro de los SLPPT según la clasificación de la OMS. El resto de los SLPPT, todos ellos de células B, estaban relacionadas con el VEB. De los 71 pacientes que conforman el grupo global, 10 presentaron primoinfección después del trasplante de los cuales 3 desarrollaron SLPPT (30%), 21 han presentado reactivación de la infección en algún momento tras el trasplante, 5 de ellos presentan un SLPPT (19%). Eso significa que de un total de 31 pacientes con infección activa por EBV, 8 desarrollan SLPPT.

De los 40 pacientes que no presentaban infección activa por VEB, sólo dos desarrollan neoplasia siendo, como hemos dicho, dos casos atípicos. Existe una asociación estadísticamente significativa entre infección activa por VEB y desarrollo de PTLN ($p=0,028$). No se observan, en cambio, diferencias significativas entre primoinfección y reactivación de la infección por VEB ($p=0,3$).

Hay que destacar la coinfección por CMV en dos casos y la asociación con rechazo celular agudo grave en dos y con EICH en otro. El paciente número 3 precisó enterectomía tras un rechazo grave tratado con esteroides sin éxito. El SLPPT fue un hallazgo en el examen de la pieza quirúrgica. El paciente número 8 presentó el rechazo tras disminuir la inmunosupresión y recibir rituximab como parte del tratamiento del SLPPT diagnosticado previamente. En el paciente número 7, el linfoma y la EICH debutaron simultáneamente. Cuando se compara la incidencia de EICH y rechazo en el grupo de pacientes con/sin SLPPT ninguna de las dos entidades presenta asociación significativa ($p=1$ y $p=0,11$, respectivamente).

La fiebre fue el *síntoma* más frecuente seguido de las adenopatías, la disfunción del injerto y la hipertrofia amigdalar. La localización más frecuente del tumor fue el injerto (intestino delgado) en 6 casos, seguida de los ganglios linfáticos en 4, amígdalas otros 4 y pulmón en un caso.

Tabla 51. Resumen de los hallazgos clínicos y patológicos y de la evolución del grupo de pacientes con SLPPT

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 6b
SEXO	MUJER	MUJER	MUJER	MUJER	VARÓN	MUJER	VARÓN	VARÓN	VARÓN	MUJER
EDAD	35 m	20 m	5 a	3 a	4 a	3 a	20 m	6 a	8 a	4 a
TIPO INJERTO	HI	HI	I	I	HI	I	MV	I	I	I
TX BAZO	NO	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO
INMUNOSUPRESIÓN	P-III	P-III	P-II	P-III	P-III	P-III	P-III	P-III	P-IV	P-IV
TIEMPO TRAS TX	7 m	1,5 m	1 m	4 m	13 m	21 m	1 m	28 m	0,5 m	2 m
EBV	PRIMOINFECCIÓN	REACTIVACIÓN	REACTIVACIÓN	REACTIVACIÓN	PRIMOINFECCIÓN	PRIMOINFECCIÓN	NO INFECCIÓN	REACTIVACIÓN	NO INFECCIÓN	REACTIVACIÓN
CLÍNICA	FIEBRE DISTRES RESPIRATORIO	FIEBRE ADENOPATÍAS HIPERTROFIA AMIGDALAR	FIEBRE DISFUNCIÓN INJERTO	FIEBRE ADENOPATÍAS HIPERTROFIA AMIGDALAR	FIEBRE ADENOPATÍAS HIPERTROFIA AMIGDALAR	FIEBRE DISFUNCIÓN INJERTO	FIEBRE ADENOPATÍAS	FIEBRE DISFUNCIÓN INJERTO	FIEBRE ADENOPATÍAS DISFUNCIÓN INJERTO	FIEBRE ADENOPATÍAS ANEMIA
LOCALIZACIÓN	PULMÓN INJERTO	GANGLIOS LINFÁTICOS	INJERTO	AMÍGDALAS	AMÍGDALAS G. LINFÁTICOS	INJERTO	GANGLIOS LINFÁTICOS	INJERTO	INJERTO	INJERTO
TIPO HISTOLÓGICO	MONOMÓRFICO LINF B	MONOMÓRFICO LINF B	MONOMÓRFICO LINF B	POLIMÓRFICO LINF B	POLIMÓRFICO LINF B	MONOMÓRFICO LINF B	LINFOMA T PERIFÉRICO	POLIMÓRFICO LINF B	SARCOMA HISTIOCÍTICO	MONOMÓRFICO LINF B
COMPLICACIONES	NO	NO	RECHAZO CELULAR AGUDO	NO	NO	NO	EICH	RECHAZO CELULAR AGUDO	NO	NO
TRATAMIENTO	LOBECTOMÍA QUIMIOTERAPIA	AMIGDALECTOMÍA QUIMIOTERAPIA	ENTERECTOMÍA	AMIGDALECTOMÍA RITUXIMAB	ADENOAMIGDALECTOMÍA RITUXIMAB	ENTERECTOMÍA	QUIMIOTERAPIA	ENTERECTOMÍA RITUXIMAB	ENTERECTOMÍA	ENTERECTOMÍA RITUXIMAB
EVOLUCIÓN	FALLECE	FALLECE	VIVE	VIVE	VIVE	VIVE	FALLECE	VIVE	VIVE	VIVE

Tabla 52. Estado frente al VEB y niveles de tacrolimus en el momento del desarrollo del SLPPT

	IgG-EBNA pre-Tx	PCR de VEB pre-Tx	PCR cualitativa de VEB en el momento del SLPPT	CARGA VIRAL en el momento del SLPPT (copias/mL)	NIVELES DE TACROLIMUS (ng/mL)
PACIENTE 1	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA	NO DETERMINADA	5-8
PACIENTE 2	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA	NO DETERMINADA	8-10
PACIENTE 3	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA	NO DETERMINADA	10-12
PACIENTE 4	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA	$1,68 \times 10^4$	5-8
PACIENTE 5	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA	$3,7 \times 10^5$	5-7
PACIENTE 6	NEGATIVA	NEGATIVA	POSITIVA	$3,76 \times 10^5$	5-7
PACIENTE 7	NEGATIVA	NEGATIVA	NEGATIVA	NO DETECTABLE	10-15
PACIENTE 8	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA	$8,67 \times 10^4$	5-6
PACIENTE 9	POSITIVA	POSITIVA	NEGATIVA	NO DETECTABLE	15-20
PACIENTE6b	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA	$8,08 \times 10^5$	10-15

Con excepción de los dos casos atípicos, todos los SLPPT afectaban a las células B, 3 de ellos eran polimórficos y 5 monomórficos.

El *tratamiento* prescrito fue disminución de la inmunosupresión en todos ellos, ganciclovir en los casos VEB positivos, con objeto de disminuir la carga viral, amigdalectomía y/o adenoidectomía si estos órganos estaban afectados y rituximab o quimioterapia dependiendo del tipo de tumor. Tuvo que realizarse explante en 5 pacientes (50%). La mortalidad fue del 30%.

Como conclusión podemos decir que en nuestra serie *el único factor de riesgo asociado al desarrollo de SLPPT es la infección por EBV* (ya sea primoinfección o

reactivación). En el tipo de injerto, si bien no se encontró diferencia estadísticamente significativa, si parece mostrarse una *mayor tendencia en el grupo del trasplante intestinal aislado*.

Enfermedad injerto contra huésped

Un total de 10 pacientes han presentado hallazgos clínicos e histológicos de enfermedad injerto contra huésped (EICH). La edad media de los pacientes en el momento del debut de la EICH fue de 4 años y 21 días y el tiempo medio tras el trasplante fue de 4 meses y 26 días. En 7 pacientes se produjo antes de los 2 meses.

La distribución por tipo de injerto fue de 8 multiviscerales, un hepatointestinal y un multivisceral modificado. Nuevamente el estudio estadístico no resultó significativo, ni siquiera al agrupar HI+MV (hígado incluido en el injerto) frente al I+MV modificado, probablemente en relación con el pequeño tamaño de la muestra. No obstante, al aplicar una regresión logística, la Odds Ratio resultó de 6,21 (0,746-51,813) (más de 6 veces más riesgo de desarrollar EICH en el caso de injerto MV o HI frente a intestinal aislado o MV modificado). El bazo estaba incluido en el injerto en 4 de los pacientes (4/10), mientras que lo estaba en 6 de los 61 que no desarrollaron EICH. Dicho de otra forma, de los 10 pacientes de la serie global de 71 trasplantes en los que se incluyó el bazo en el injerto, 4 desarrollan EICH (40%). Esto supone una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$) con una OR de 5,143 (1,159-22,823), lo cual permite afirmar que *trasplantar el bazo es un factor de riesgo para desarrollar EICH*.

La distribución por tipo de inmunosupresión fue de 8 pacientes que recibieron el protocolo III frente a uno que recibió el II y uno el IV. Estas diferencias no han resultado ser estadísticamente significativas.

Todos presentaron afectación cutánea. Tres presentaron afectación ocular, tres afectación pulmonar y dos del tubo digestivo nativo, en uno de ellos el esófago y en otro el colon.

Como tratamiento, todos recibieron esteroides a 5 mg/kg/día con posterior descenso progresivo. Algunos pacientes refractarios sin respuesta a corticoterapia recibieron además otros tratamientos: timoglobulina y sirolimus en un paciente (sin respuesta), infliximab en otro

(sin respuesta), alefacept en otro caso (con respuesta) y múltiples tratamientos en los casos de los pacientes 5 y 10 por asociar otros trastornos inmunológicos. Por su complejidad, estos casos serán expuestos detalladamente más adelante. En la Tabla 53 se resumen las características de la serie.

De los 10 pacientes, 6 fallecieron por causas múltiples, algunas no directamente relacionadas con la EICH, pero en otros casos el fallecimiento se produjo por complicaciones infecciosas en probable relación con la inmunosupresión asociada al tratamiento de la EICH.

➤ El paciente 5 era un varón receptor de trasplante multivisceral sin bazo a los 7 años de edad por pseudotumor inflamatorio intestinal. Como protocolo de inmunosupresión recibió el III (esteroides, tacrolimus y basiliximab como inducción). El post-operatorio cursó sin graves complicaciones siendo dado de alta en situación de autonomía digestiva. A los 4 meses post-trasplante presentó un cuadro de diarrea, exantema maculo-papuloso generalizado (con mayor afectación de cara y miembros) y conjuntivitis. Recibió tratamiento con esteroides a 5 mg/kg con posterior descenso con buena respuesta de la clínica cutánea y oftalmológica, aunque no de la afectación digestiva. La afectación ocular (*queratoconjuntivitis severa*) precisó desbridamientos periódicos y tratamiento tópico con ciclosporina, dejando un síndrome de ojo seco grave como secuela.

La afectación digestiva se vio complicada por la aparición, tanto en mucosa intestinal como en sangre, de CMV. Se inició tratamiento con ganciclovir, precisando posteriormente foscarnet por resistencia del CMV a dicho fármaco. Esta infección presentó reactivaciones intermitentes en dependencia de los múltiples tratamientos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de la EICH. Desde el punto de vista intestinal recibió tratamiento tópico con triamcinolona y mesalazina sin respuesta, nuevo ciclo de esteroides a dosis altas con respuesta parcial e Infliximab a 10 mg/kg semanales durante 4 semanas sin mejoría. Ante la grave afectación en la calidad de vida con tenesmo y más de 40 deposiciones al día (fruto de la sumación de la afectación por EICH e infección por CMV) se decidió laparotomía y resección quirúrgica parcial de colon nativo e ileostomía para desfuncionalizar el resto de colon.

Tabla 53. Resumen de los hallazgos clínicos y patológicos y de la evolución del grupo de pacientes con EICH

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
SEXO	MUJER	MUJER	MUJER	VARÓN	VARÓN	MUJER	VARÓN	VARÓN	MUJER	MUJER
EDAD	8 m	4 a 3 m	10 m	4 a 4 m	8 a	10 m	20 m	3 a 6 m	8 m	16 a
TIPO INJERTO	MV	MV	MV	MV	MV	MV	MV	HI	MV	MV mod
TX BAZO	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ
INMUNOSUPRESIÓN	P-III	P-III	P-III	P-IV	P-III	P-III	P-III	P-II	P-III	P-III
TIEMPO TRAS TX	6 d	3 a 9 m	17 d	80 d	120 d	23 d	35 d	16 d	26 d	40 d
LOCALIZACIÓN	PIEL	PIEL PULMÓN	PIEL OJOS	PIEL	PIEL Y MUCOSAS OJOS COLON NATIVO	PIEL	PIEL	PIEL PULMÓN	PIEL OJOS	PIEL ESÓFAGO
TRATAMIENTO	ESTEROIDES	ESTEROIDES	ESTEROIDES TIMOGLOBULINA SIROLIMUS	ESTEROIDES	ESTEROIDES INFLIXIMAB ALEMTUZUMAB RITUXIMAB FOTOAFÉRESIS	ESTEROIDES ALEFACEPT	ESTEROIDES	ESTEROIDES	ESTEROIDES	ESTEROIDES BASILIXIMAB ESPLENECTOMÍA ALEFACEPT RITUXIMAB
EVOLUCIÓN	FALLECE POR CMV SISTÉMICO	FALLECE (SEPSIS, AFECT. RESPIRATORIA)	FALLECE POR SEPSIS POR CÁNDIDA	VIVE	FALLECE POR ASPERGILOSIS	VIVE	FALLECE POR LINFOMA T	FALLECE (SEPSIS, AFECT. RESPIRATORIA)	VIVE	VIVE

Como complicaciones asociadas presentó una *trombosis portal segmentaria* que condicionó una atrofia de la porción hepática dependiente de esa rama portal, aunque sin afectación de la función hepática, y un *aneurisma gigante* del injerto vascular que comunicaba la aorta del receptor y el injerto intestinal. Fue precisa la colocación de una prótesis endovascular y relleno del aneurisma con espirales. También presentó episodios de taquicardia sinusal paroxística de causa no filiada con remisión espontánea y episodios infecciosos (neumonía por neumococo, candidiosis mucocutánea...) controlados con tratamiento específico.

Fue dado de alta tras 4 meses y medio de ingreso y acudió a controles ambulatorios durante unos 4 meses. En este periodo refirió reagudizaciones parciales leves cutáneas y oculares y tenesmo rectal con emisión ocasional por ano de sangre y moco. Transcurrido ese tiempo acudió por presentar artritis de rodilla izquierda con crecimiento de *Cándida albicans* en el líquido articular obtenido tras punción. En la ecocardiografía presentaba una imagen de trombo intra-auricular con hemocultivos persistentemente negativos. Recibió tratamiento con anfotericina B liposomal y caspofungina con desaparición de la clínica articular.

Simultáneamente presentó una reactivación grave de la clínica de EICH cutánea, mucosa (oral y nasofaríngea) y ocular (Ver figuras 34 y 35). En ese momento se decidió tratamiento con alemtuzumab (5 mg el primer día y 10 mg los siguientes hasta un total de 45 mg) sin respuesta. Así mismo recibió rituximab (520 mg/m² semanal 4 dosis) con persistencia de la sintomatología pautándose fotoaféresis (2 sesiones semanales) con respuesta parcial.

Figura 34. Afectación cutánea por EICH en paciente 5



Como complicaciones de la inmunosupresión recibida, presentó reactivaciones intermitentes de infección por CMV y EBV y otitis externa con absceso retroauricular por *Pseudomona aeruginosa* que precisó drenaje quirúrgico. En ese momento presentaba síntomas respiratorios con tos irritativa y dificultad respiratoria que van en aumento hasta precisar soporte respiratorio mecánico. Los estudios radiológicos, anatomopatológicos y microbiológicos revelaron la existencia de una bronquiolitis obliterante y una aspergilosis broncopulmonar por *Aspergillus terreus* que provocó una rotura traqueal e imposibilidad para la ventilación mecánica, lo que le condujo a la muerte.

Figura 35. Afectación mucosa en paciente 5



➤ La paciente 10 es una mujer que a los 17 años de edad recibió un trasplante multivisceral modificado incluyendo bazo. Como protocolo inmunosupresor se utilizó el mismo que en el caso previo, el protocolo III. El post-operatorio cursó sin complicaciones importantes, siendo dada de alta con buen funcionamiento del injerto, lo que le permitía una alimentación normal. Al mes y medio post-trasplante presentó un exantema cutáneo con afectación mucosa. El estudio anatomopatológico reveló una EICH.

Se inició tratamiento con esteroides a 1,5 mg/kg. A las dos semanas inició un cuadro de fiebre, neutropenia y anemia coincidiendo con un cariotipo en sangre periférica de 71% XY. Se aumentó la dosis de esteroide, se disminuyeron los niveles de tacrolimus y se pautó

tratamiento con gammaglobulina IV. A pesar de ello, un mes después empeoró el rash cutáneo (ver figuras 36 y 37), con afectación de mucosa orofaríngea y esofágica.

Figura 36. Afectación cutánea en paciente 10



El estudio del quimerismo en sangre reveló un 88% de células XY. Se administraron dos dosis de basiliximab y se realizó esplenectomía del bazo injertado con respuesta parcial y transitoria. A los 5 meses post-trasplante, y tras un empeoramiento de la EICH, se indicaron 4 dosis de alefacept. Durante el tratamiento el quimerismo llegó hasta el 90%.

La sintomatología cutánea y hematológica no mejoró y además, en relación con la intensa inmunosupresión, presentó una duodenitis erosiva severa por CMV (Figura 38) y una reactivación de la infección por EBV, CMV y VHS (PCR positiva en sangre y mucosa intestinal).

Se emplearon varios ciclos de esteroides, gammaglobulina, plasmaféresis y cambio a sirolimus sin éxito ni en la manifestación cutáneo-mucosa del EICH ni en la intensa anemia. La alteración hematológica (anemia hemolítica) será descrita más detalladamente en el siguiente apartado. Finalmente, y con vistas a tratar la anemia hemolítica, se pautó rituximab con gran mejoría de la EICH. Fue con el uso del alemtuzumab, como ya veremos más adelante, con el que se consiguió el control de la anemia.

Figura 37. Afectación cutánea en paciente 10



Figura 38. Duodenitis erosiva por CMV en paciente 10.



Hay que destacar que, una vez controladas ambas complicaciones, la paciente desarrolló un cuadro de fiebre prolongada de origen desconocido que posteriormente fue diagnosticado de tuberculosis miliar, como ya ha sido descrito en el apartado de infecciones bacterianas.

Alteraciones hematológicas.

Un total de 10 pacientes han presentado alteraciones hematológicas. No se han incluido las neutropenias atribuibles a fármacos ni las anemias por sangrado, insuficiencia renal u otras causas no inmunes. Estas alteraciones incluyeron:

- 4 anemias hemolíticas
- 3 síndrome de Evans (anemia hemolítica + plaquetopenia)
- 1 plaquetopenia
- 1 anemia aplásica
- 1 pancitopenia (aplasia medular)

➤ La paciente de la plaquetopenia era una mujer con una enfermedad por inclusiones microvellositarias que recibió a los 3 años y medio un segundo injerto hepatointestinal sin bazo (previamente había recibido un primer trasplante intestinal aislado perdido por rechazo celular agudo). Desarrolló una plaquetopenia supuestamente autoinmune (no fue posible la determinación de anticuerpos antiplaquetarios) con buena respuesta a esteroides y gammaglobulina.

➤ El paciente de la anemia aplásica se ha descrito en las complicaciones infecciosas ya que el cuadro hematológico es secundario a una infección por parvovirus B 19. No se ha resuelto en el momento actual.

➤ La pancitopenia corresponde a una paciente que recibió un injerto multivisceral sin bazo a los 7 meses de edad por un vólvulo intestinal. Como protocolo de inmunosupresión se utilizó el protocolo III. A los 26 días del trasplante presentó una EICH con afectación cutánea y ocular con buena respuesta a corticoides. A los 3 años post-trasplante debutó con una anemia grave de 3 gr/dL de hemoglobina, sin signos externos de sangrado. En el estudio realizado se objetivó intensa aplasia medular. De forma progresiva y rápida se vieron afectadas todas las series. Ha sido tratada con esteroides a altas dosis sin respuesta. En la actualidad se encuentra en tratamiento con timoglobulina en el Servicio de Hemato-

oncología, pendiente de valorar respuesta. Ha presentado varios brotes de EICH cutáneo con buena respuesta al tratamiento empleado para la aplasia medular.

➤ Por último, en la tabla 54, describiremos la serie de 7 pacientes con anemia hemolítica (en tres casos asociada a plaquetopenia).

Tabla 54. Características de los pacientes con anemia hemolítica

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7
TIPO DE INJERTO	HI CON BAZO	I	MV CON BAZO	MV CON BAZO	HI	MV mod CON BAZO	MV
PROTOCOLO INMUNOSUPRESIÓN	III	III	IV	III	II	III	IV
TIEMPO POST- TRASPLANTE	12 m	21 m	2 m	13 m	1 m	8 m	6 m
OTRAS ALT HEMATOLÓGICAS	NO	NO	NO	↓PLAQUETAS	↓PLAQUETAS	↓PLAQUETAS	NO
ANTICUERPOS	IgG	IgM	IgG	IgG+ antiplaq	Ig M	IgG+Ig M	IgG
OTROS	SLPPT	S. nefrítico-ótico	CMV-Norovirus	NO	Parvovirus	EICH	NO
TRATAMIENTO	ESTEROIDES GAMMAGLOB RITUXIMAB	ESTEROIDES GAMMAGLOB RITUXIMAB	ESTEROIDES GAMMAGLOB	ESTEROIDES GAMMAGLOB RITUXIMAB	ESTEROIDES GAMMAGLOB PLASMAFÉRESIS ESPLENECTOMÍA RITUXIMAB	ESTEROIDES GAMMAGLOB PLASMAFÉRESIS ESPLENECTOMÍA RITUXIMAB ALEMTUZUMAB	ESTEROIDES
CONVERSIÓN A SIROLIMUS	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
RECHAZO ASOCIADO	SÍ	NO	NO	NO	NO	SÍ	NO
EVOLUCIÓN	RESOLUCIÓN	RESOLUCIÓN	RESOLUCIÓN	RESOLUCIÓN	FALLECIMIENTO	RESOLUCIÓN	RESOLUCIÓN

De los 7 casos, como puede observarse, 1 era un intestinal aislado, otro multivisceral modificado, 3 multiviscerales y dos hepatointestinales. El estudio estadístico de la asociación del tipo de trasplante y la aparición de alteraciones hematológicas no resultó significativo ($p=1$). Tampoco se encontró asociación con el tipo de protocolo de inmunosupresión utilizado ($p=1$). En cambio, cuanto se estudia la inclusión del bazo en el injerto los resultados son muy concluyentes. De los 7 pacientes con anemia hemolítica en 4 se había incluido el bazo (del total del 71 trasplantes el bazo se incluyó en 10). Es decir, de los 10 pacientes con bazo trasplantado, 4 desarrollan anemia hemolítica. La asociación es estadísticamente significativa

($p=0,006$) con una OR de 12,889 (2,315-71,747). Eso implica que *trasplantar el bazo se asocia con un aumento muy significativo del riesgo de desarrollar anemia hemolítica*.

No se encontró asociación entre EICH y anemia hemolítica ($p=1$).

e. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

De los 71 trasplantes realizados se perdieron 39 injertos. La *distribución por tipos* se detalla en la Tabla 55. Hay que destacar que la mayoría de los injertos perdidos (58,9%) lo son por fallecimiento del paciente y que de los 17 injertos intestinales perdidos, 15 pacientes sobreviven a la pérdida.

Analizando los datos de otra forma, de los 39 injertos perdidos, 17 eran intestinales (43,58%), 12 hepatointestinales (30,76%) y 10 multiviscerales (25,64%). El estudio estadístico, no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p=0,49$), ni siquiera cuando se agruparon intestinal+multivisceral modificado frente a hepatointestinal +multivisceral ($p=0,476$).

Tabla 55. Distribución de los injertos perdidos por tipo de trasplante

TIPO DE TRASPLANTE	Nº INJERTOS EN EL GRUPO	Nº INJERTOS PERDIDOS CON SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE	Nº INJERTOS PERDIDOS POR FALLECIMIENTO DEL PACIENTE	% INJERTOS PERDIDOS DEL GRUPO
INTESTINAL	23	15	2	73,9
HEPATOINTESTINAL	20	1	11	60
MULTIVISCERAL	27	0	10	33,3
MULTIVISCERAL MODIFICADO	1	0	0	0
TOTAL	71	16	23	54,9

Supervivencia del injerto a 1 año fue del $67,5\% \pm (2 \times 5,6)$, a 3 años $47,5\% \pm (2 \times 6,4)$ y a 5 años $41,1\% \pm (2 \times 6,6)$. A partir de este punto sólo se pierde un injerto a los 5 años y 9 meses. Esto indica que la mayor parte de los injertos se pierden en los primeros 3 años.

La *distribución por protocolos de inmunosupresión* se detalla en la Tabla 56, no encontrándose tampoco diferencias significativas ($p=0,14$). En las figuras 39, 40 y 41 se muestran las curvas de supervivencia globales del injerto y por tipo de trasplante y protocolo de inmunosupresión.

Se ha repetido el estudio dividiendo el total de trasplantes en dos grupos por periodos:

- Periodo 1 (1999-2005): 25 trasplantes con 18 pérdidas (72%)
- Periodo 2 (2006-2012): 46 trasplantes y 21 pérdidas (45%)

Al analizar la supervivencia global del injerto en ambos periodos, no se encontraron diferencias significativas ($p=0,08$). Tampoco al evaluar el tipo de trasplante o el protocolo de inmunosupresión.

Tabla 56. Distribución de los injertos perdidos por protocolo de inmunosupresión

PROTOCOLO	Nº INJERTOS EN EL GRUPO	Nº INJERTOS PERDIDOS	% INJERTOS PERDIDOS DEL GRUPO
I (tacrolimus+esteroides+basiliximab+azatioprina)	14	9	64,3
II (tacrolimus+timoglobulina)	11	9	81,8
III (tacrolimus+esteroides+basiliximab)	36	18	50
IV (tacrolimus+alemtuzumab)	10	3	30
TOTAL	71	39	54,9

Figura 39. Curva de Kaplan-Meier global de supervivencia del injerto (probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo).

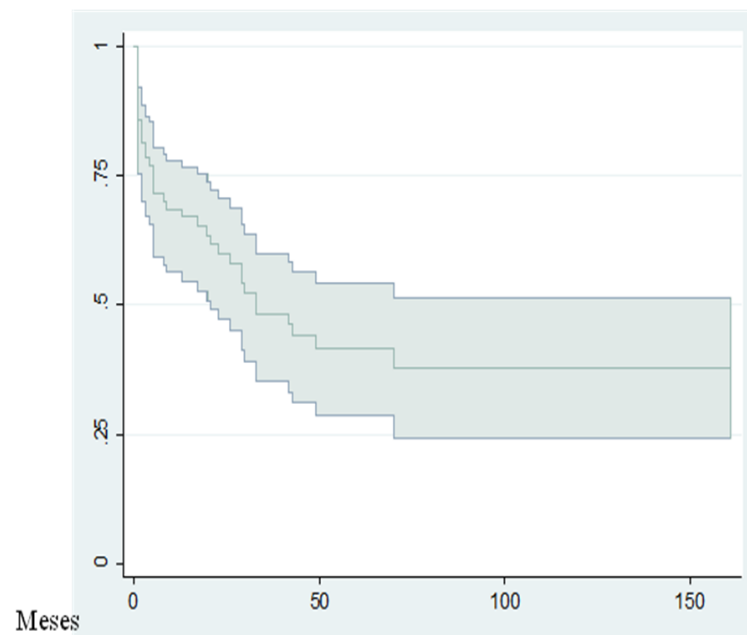


Figura 40. Supervivencia del injerto por tipo de trasplante.

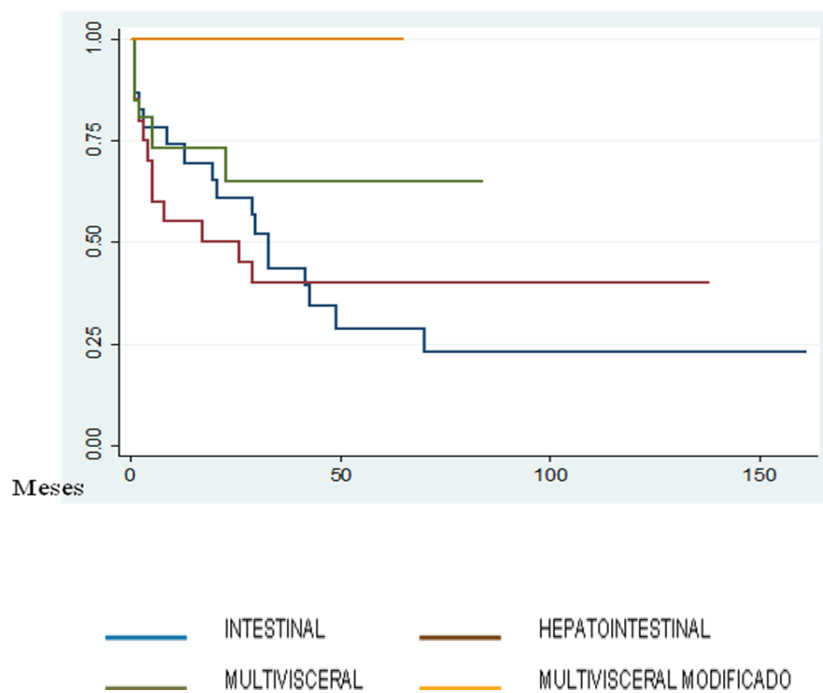
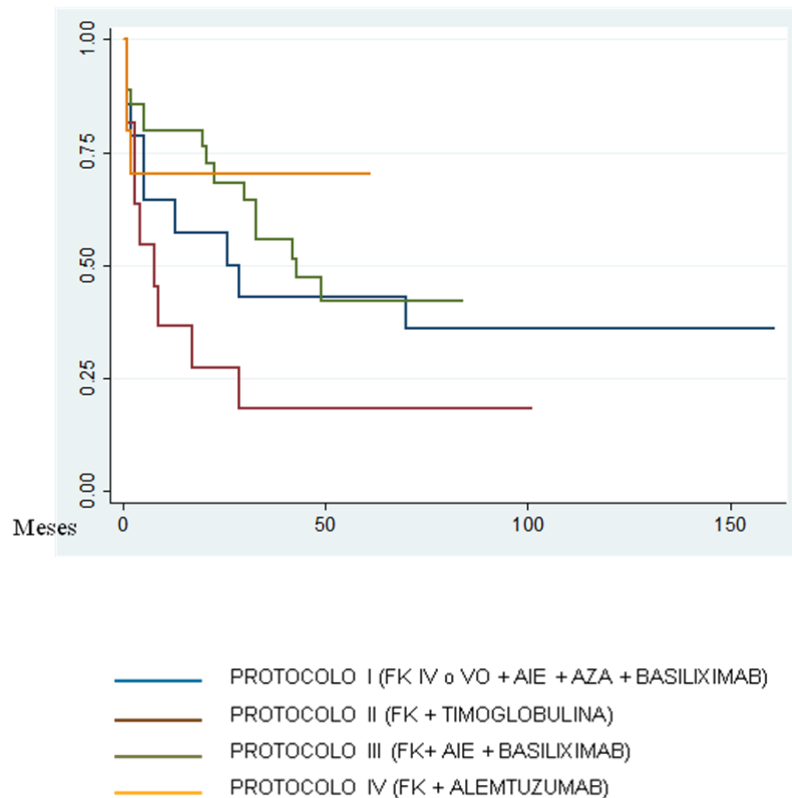


Figura 41. Supervivencia del injerto por protocolo de inmunosupresión.



f. RETRASPLANTE

De los 71 trasplantes realizados, 12 eran un segundo injerto y 3 un tercero. Eso significa que de los 56 trasplantes en los que se trataba de un *primer injerto*, se pierden 12 (21%) sin fallecimiento del receptor. Todos ellos eran trasplantes intestinales aislados excepto un hepatointestinal. La causa de la pérdida de este primer injerto fue rechazo celular agudo en 7 casos, rechazo crónico en 3, síndrome linfoproliferativo en uno y una disfunción grave y mantenida de causa desconocida en otro. En 3 casos se había utilizado el protocolo de inmunosupresión I, en otros 3 en II y en 6 el III.

Tabla 57. Datos de los pacientes retrasplantados.

	PRIMER INJERTO			SEGUNDO INJERTO			TERCER INJERTO	
	TIPO INJERTO	PROTOCOLO INMUNOSUPRESIÓN	CAUSA PÉRDIDA	TIPO INJERTO	PROTOCOLO INMUNOSUPRESIÓN	CAUSA PÉRDIDA	TIPO INJERTO	PROTOCOLO INMUNOSUPRESIÓN
PACIENTE 1	INTESTINAL	I	RECHAZO CELULAR AGUDO	HEPATOINTESTINAL	I			
PACIENTE 2	INTESTINAL	I	RECHAZO CRÓNICO	INTESTINAL	III	RECHAZO CELULAR AGUDO	MULTIVISCERAL	IV
PACIENTE 3	HEPATOINTESTINAL	I	RECHAZO CRÓNICO	MULTIVISCERAL	IV			
PACIENTE 4	INTESTINAL	II	RECHAZO CELULAR AGUDO	MULTIVISCERAL	III	EXITUS		
PACIENTE 5	INTESTINAL	II	RECHAZO CELULAR AGUDO	HEPATOINTESTINAL	III	EXITUS		
PACIENTE 6	INTESTINAL	II	RECHAZO CELULAR AGUDO	INTESTINAL	III	RECHAZO CRÓNICO	MULTIVISCERAL	IV
PACIENTE 7	INTESTINAL	III	RECHAZO CRÓNICO	MULTIVISCERAL	IV			
PACIENTE 8	INTESTINAL	III	RECHAZO CELULAR AGUDO	INTESTINAL	IV			
PACIENTE 9	INTESTINAL	III	DISFUNCIÓN INJERTO	MULTIVISCERAL	IV	EXITUS		
PACIENTE 10	INTESTINAL	III	RECHAZO CELULAR AGUDO	INTESTINAL	IV	SARCOMA HISTIOCÍTICO	MULTIVISCERAL	III
PACIENTE 11	INTESTINAL	III	SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO	INTESTINAL	IV	SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO	EN LISTA DE ESPERA PARA TERCER INJERTO	
PACIENTE 12	INTESTINAL	III	RECHAZO CELULAR AGUDO	MULTIVISCERAL	III			

Reciben un *segundo injerto* intestinal aislado 5 pacientes, hepatointestinal 2 y multivisceral 5. De ellos, el segundo injerto fracasa en 7 (58%). En 3 por fallecimiento de receptor y en los cuatro restantes (todos ellos intestinales aislados) la pérdida se produce por rechazo celular agudo, rechazo crónico, sarcoma histiocítico en el injerto y síndrome linfoproliferativo. En cuatro casos se había utilizado el protocolo III y en los otros 3 el IV.

Tras el fracaso del segundo injerto con supervivencia del receptor (4 casos), tres recibieron un *tercer injerto* y un cuarto paciente se encuentra en la actualidad en lista de espera para nuevo trasplante. Los tres receptores del tercer trasplante han recibido un injerto multivisceral. En dos de ellos se ha utilizado el protocolo IV y en el tercero el III. Los 3 sobreviven con buena calidad de vida. Hay que destacar que la paciente en lista de espera para tercer injerto ha presentado un síndrome linfoproliferativo en los dos trasplantes previos, realizados con 3 años de diferencia entre ambos.

Los datos globales de los retrasplantes de muestran en la Tabla 57.

g. SUPERVIVENCIA

Del total de 71 trasplantes realizados en 56 pacientes fallecieron 23, lo que supone una mortalidad del 32,4%. La supervivencia global del grupo a 1 año fue de $76\% \pm (2 \times 5,1)$, a 3 años de $66,8\% \pm (2 \times 5,9)$ y a 5 años del $64,5\% \pm (2 \times 6,1)$. Nuevamente, al igual que en el caso de la supervivencia del injerto, vemos que la mayor parte de las pérdidas se producen los primeros años post-trasplante, siendo aún más evidente en el caso de la pérdida del paciente. No ha fallecido ningún paciente posteriormente a los 4 años y 1 mes del trasplante.

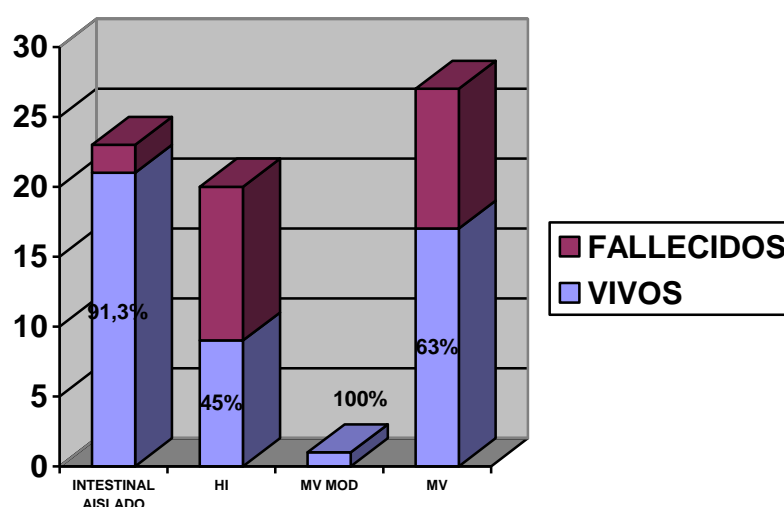
Las causas directas de fallecimiento más frecuentes fueron las complicaciones infecciosas que se produjeron en 14 pacientes. 8 pacientes fallecieron por sepsis bacteriana con fracaso multiorgánico, uno de sepsis por adenovirus, uno de infección por CMV diseminada y 4 por infección fúngica (*cándida albicans*, *aspergillus terreus*, *histoplasma capsulatum* y *pneumocytis jirovecii*). Hay que destacar que los cuadros sépticos se produjeron en los pacientes con peor estado general al trasplante y que las infecciones

fúngicas se producen en el contexto de una intensificación de la inmunosupresión por EICH (en dos casos) y anemia hemolítica autoinmune (en un paciente).

La causa de fallecimiento fue indirectamente la EICH en 6 casos (3 fallecen por sepsis bacterianas, una infección por CMV diseminada y dos infecciones fúngicas sistémicas). 3 pacientes fallecen debido a SLPPT y otros 3 por causas diversas (una hemorragia tras punción accidental de la arteria hepática, una perforación gástrica y una hemorragia cerebral asociada a hipertensión arterial).

De los 23 pacientes fallecidos, 2 habían recibido trasplante intestinal aislado, 11 hepatointestinal y 10 multivisceral. En la Figura 42 se muestra la proporción de pacientes perdidos por *tipo de injerto*. El estudio estadístico de estos datos, muestra una menor frecuencia de fallecimiento en el grupo de injerto intestinal aislado y multivisceral modificado ($p=0,008$) con una Hazard Ratio de 8,066 (1,874-34,710), lo que indica mucho mayor riesgo de muerte en el grupo de multiviscerales y hepatointestinales. Al realizar el estudio agrupando intestinal aislado con multivisceral modificado y hepatointestinal con multivisceral (injerto con hígado frente a injerto sin hígado) existe una diferencia más significativa aún: 2 de 24 en intestinal aislado+multivisceral modificado frente a 21 de 47 en hepatointestinales y multiviscerales ($p=0,001$). De tal forma que se puede afirmar que *la supervivencia es mayor en los pacientes que no tienen incluido el hígado en el injerto*.

Figura 42. Proporción de pacientes vivos por tipos de trasplante.



Con vistas a descartar factores de confusión en estos resultados, se clasificó a los pacientes según su *estado pretrasplante* en: bueno, regular y mal estado. Para clasificarlos en estos grupos se tuvo en cuenta la existencia de coagulopatía, trombopenia, hiperesplenismo y malnutrición. De los 24 injertos sin hígado 17 tenían un buen estado al trasplante, 7 regular y ninguno mal estado. Mientras que de los 47 hepatointestinales y multiviscerales sólo 6 tenían buen estado, 12 regular y 29 mal estado. Cuando se estudia la asociación de mal o regular estado al trasplante y tipo de injerto se encuentran resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Esto demuestra una *gran asociación entre peor estado al trasplante y recibir un injerto con hígado*. Cuando el estudio se realiza teniendo en cuenta este factor encontramos una relación directa entre el estado al trasplante y la supervivencia ($p < 0,001$), de tal forma que se puede afirmar que *los trasplantes intestinales aislados tienen una mayor supervivencia porque llegan en un mejor estado al trasplante*.

Estudiando la supervivencia por *protocolos de inmunosupresión* no se encuentran diferencias significativas ($p = 0,26$) con 6 fallecidos de 14 con Protocolo I, 6 de 11 en el Protocolo II, 10 de 36 en el III y 1 de 10 del IV.

Otro factor con relevancia en la supervivencia fue el *uso de malla para el cierre*. Se utilizó malla en el cierre en un total de 20 pacientes de los cuales fallecieron 11, mientras que no se usó en 51 y fallecieron 12. Se observó, por tanto, una *menor supervivencia en el grupo de los pacientes que reciben malla*, con significación estadística ($p = 0,008$).

Respecto al bazo, se han dividido a los pacientes en 3 grupos: pacientes con su bazo conservado ($n = 27$), con bazo trasplantado ($n = 10$) y esplenectomizados ($n = 34$). La mortalidad en cada grupo ha sido 2 fallecidos en el grupo de pacientes que conservaron su bazo (7%), 5 en los que se trasplantó el bazo (50%) y 16 en el grupo que quedó asplénico (47%). Al relacionar estos grupos con la supervivencia aparece una diferencia significativa ($p = 0,002$) de manera que se puede decir que *preservar el bazo del receptor incrementa la probabilidad de supervivencia*.

El desarrollo de EICH, SLPPT o alteraciones hematológicas no han resultado determinantes en la supervivencia ($p = 0,066$, 0,82 y 0,144 respectivamente). Tampoco la edad ha resultado ser un factor estadísticamente significativo en la supervivencia ($p = 0,94$).

También se ha realizado estudio estadístico de la supervivencia dividiendo el programa de trasplantes en dos periodos:

- 1999-2005: con 25 trasplantes realizados.
- 2006-2012: con 46 pacientes trasplantados.

De los pacientes trasplantados en el primer periodo, fallecen 12/25 mientras que del segundo 11/46. Aunque la proporción resultó mayor en el primer periodo, el estudio estadístico no demostró una diferencia significativa ($p=0,087$). Cuando se estudia el efecto de dividir el programa en dos periodos sobre factores como el estado al trasplante se aprecia que en el primer periodo, el 60% de los pacientes (15/25) llegan con mal estado al trasplante mientras que en el segundo son un 30,4% (14/46). De tal forma que existe una asociación estadísticamente significativa entre periodo del programa y estado al trasplante ($p=0,014$) lo que afectaría de forma indirecta a la supervivencia.

Figura 43. Curva de Kaplan-Meier global de supervivencia del paciente (probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo)

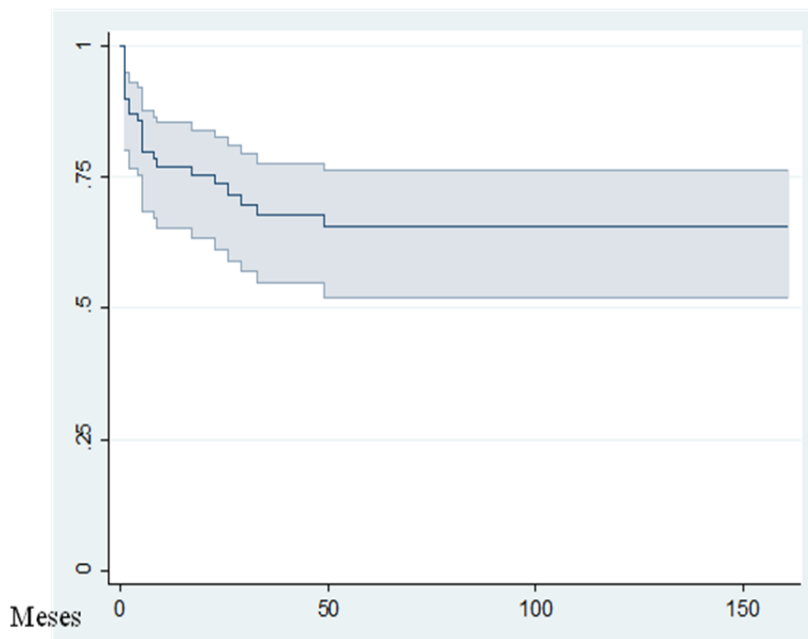


Figura 44. Supervivencia del injerto por tipo de trasplante.

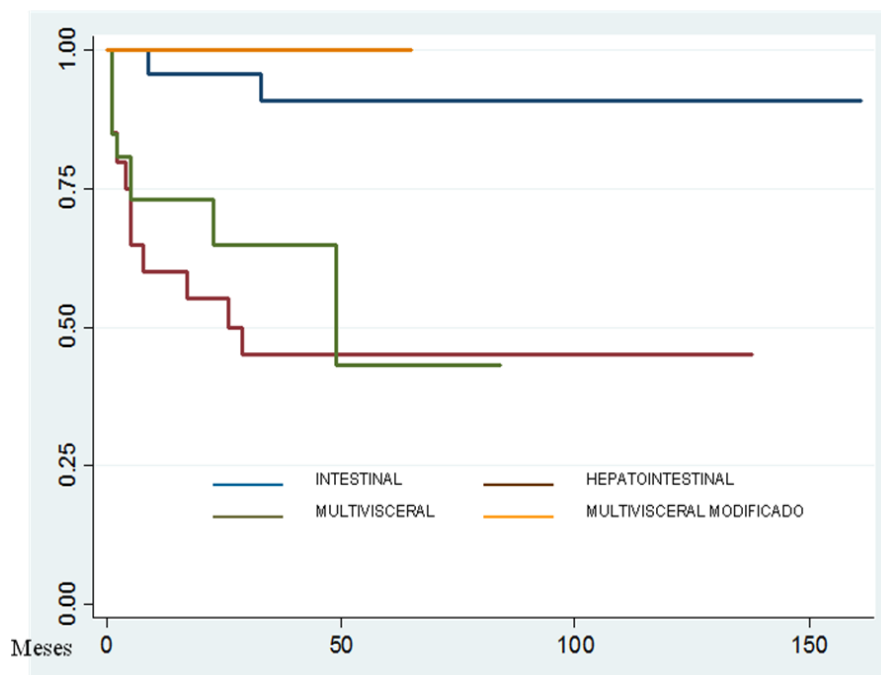
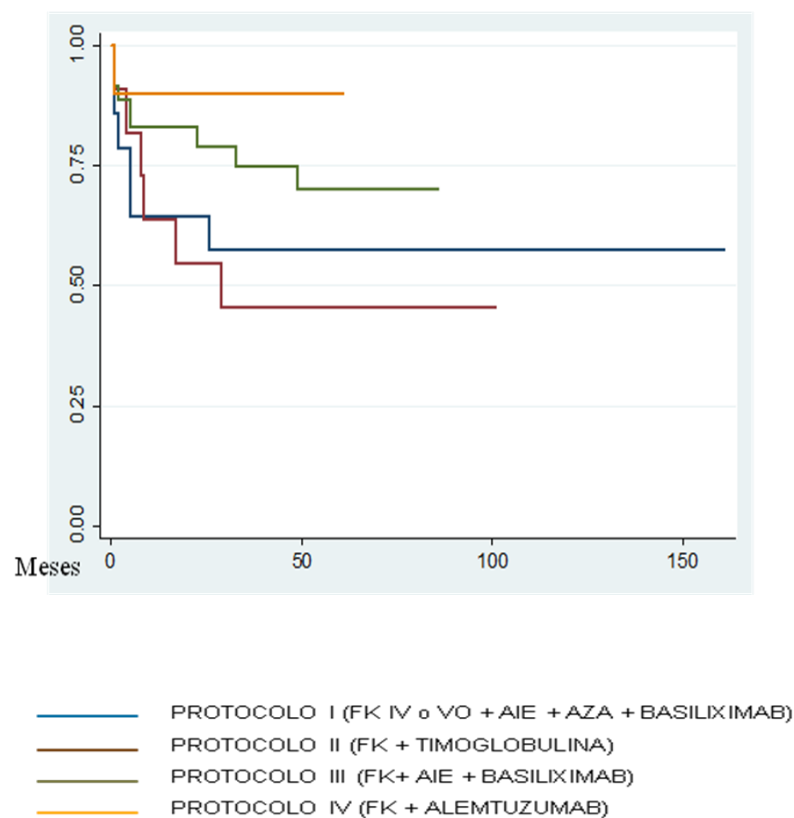


Figura 45. Supervivencia del injerto por protocolo de inmunosupresión.



h. CALIDAD DE VIDA

Entre los meses de diciembre de 2012 y enero de 2013 se ha realizado un estudio de la calidad de vida en nuestra serie de trasplantados, por la psicóloga de la Unidad. El objetivo fue conocer la situación actual en términos de calidad de vida de los pacientes sometidos a trasplante intestinal y la de sus cuidadores principales.

Se seleccionaron 33 pacientes supervivientes del total de trasplantes realizados en el periodo objeto de este estudio. Asimismo se seleccionó un cuidador por cada paciente. El cuidador debía ser el interlocutor habitual del menor y con dedicación de más de 20 horas semanales al cuidado del mismo. Dos familias no fueron incluidas por problemas de contacto.

Las encuestas se realizaron de forma presencial o electrónica en función de la accesibilidad al centro de los pacientes.

Los cuestionarios utilizados fueron:

- Cuestionario de CV (calidad de vida) para niños en edad preescolar TNO-AZL (TAPQOL. *Preschool children's quality of life questionnaire*. Fekkes M, 2000). Versión adaptada al español por Luis Rajmil et al 2008. Para ser respondido por *padres* de niños entre los 3 meses y los 6 años. Valora 12 aspectos (sueño, apetito, vitalidad, ansiedad, conducta, piel, digestivo, etc). Las respuestas se puntúan y transforman en una escala de 0 a 100 (a mayor puntuación mejor CV).
- Cuestionario de CV en población infantil y adolescente KINDL-R. (Ravens-Sieberer U, Bullinguer M, 2000). Versión española de Rajmil et al 2006. Tiene tres versiones para otros tantos grupos de edad (de 4 a 7 años, de 8 a 12 años y de 13 a 16 años). Además tiene dos versiones para los padres: menores de 4-7 años y de 8 a 16 años. Valora seis dimensiones: bienestar físico, bienestar emocional, autoestima, familia, amigos y colegio. Al igual que en el caso anterior las respuestas se muestran en una escala de 0 a 100.
- Cuestionario de salud SF-36V2 (Ware JE, 2000). Adaptado al español por Alonso J et al, 1995. Consta de 36 preguntas que valoran 8 campos: función física, función social, rol físico, rol emocional, salud mental, vitalidad, dolor corporal, intensidad del mismo y su efecto en el

trabajo habitual y salud general. Los resultados se expresan de 0 a 100 y también se muestra su desviación respecto a la norma poblacional a la que se da un valor de 50.

- Escala de sobrecarga del cuidador CBI (Caregiver Burden Interview. Zarit, Reeve y Bach-Peterson, 1980). Versión española de Martín M y cols, 1996. Con 22 cuestiones que se puntúan de 1 a 5. La puntuación global va de 0 a 88. Se establecen tres niveles: sin sobrecarga (<46 puntos), de 47 a 55: sobrecarga leve y >56: sobrecarga intensa.

Los pacientes se agruparon por edades:

- Grupo I (8 pacientes): de 0 a 4 años.
- Grupo II (6 pacientes): de 5 a 7 años.
- Grupo III (6 pacientes): de 8 a 12 años.
- Grupo IV (7 pacientes): de 13 a 16 años.
- Grupo V (4 pacientes): más de 18 años.

Calidad de vida (CV) del paciente y percepción del cuidador sobre la CV de su hijo

- En el *grupo I* las puntuaciones son más bajas fundamentalmente en comunicación y social. En vitalidad y ansiedad las puntuaciones son ligeramente superiores.
- En el *grupo II* la puntuación global de la calidad de vida en el cuestionario respondido por los niños es superior a la de la población no trasplantada. En el resto de los apartados contestados por el cuidador principal no existen diferencias significativas.
- En el *grupo III* en cambio, las puntuaciones son en general más bajas que en la población general. En cambio cuando se valoran las respuestas de los cuidadores, estos valores no difieren de la población normal.
- En el *grupo IV* la dimensión autoestima resultó superior en nuestros pacientes aunque estos resultados no se reproducen cuando se valoran las respuestas de los cuidadores principales. En el resto no hubo diferencias significativas.
- En el *grupo V* hay una diferencia importante en el punto salud en general, que se hace más evidente si se compara con el mismo grupo de edad de la población general.

En resumen, como puede verse, no hay grandes diferencias en la calidad de vida de forma global entre la población trasplantada y la población general. No obstante, al ser un tamaño de muestra tan pequeño y además fraccionado por lo heterogéneo del grupo, no pueden extraerse conclusiones.

Calidad de vida del cuidador principal

Respondieron un total de 29 cuidadores. Las puntuaciones obtenidas son similares a las de la población general excepto en los puntos relativos a dolor físico y funcionamiento social que son un 15% más bajas que la población general. Además de los 29 cuidadores evaluados 7 (22,6%) presentaron sobrecarga intensa, 8 (25.8%) sobrecarga leve y 14 (45,2%) no presentaban criterios de sobrecarga.

V. DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS.

En el periodo de estudio se han evaluado 197 pacientes sin observar diferencias en la *distribución por sexos* (111 varones y 86 mujeres). La patología neonatal, y dentro de ella, el síndrome de intestino corto ha sido la *causa* más frecuente de fracaso intestinal. La etiología más frecuente del intestino corto fue la enterocolitis necrosante, seguida del vólvulo, generalmente relacionado con malrotación intestinal. La gastrosquisis es menos frecuente, pero es causa de fracaso intestinal grave, prolongado y, con frecuencia, permanente. Estos datos coinciden con las frecuencias publicadas. En un trabajo amplio de revisión (10) se analizaron 19 series de pacientes afectados de síndrome de intestino corto, incluyendo un total de 871 pacientes. La distribución ofrece resultados similares a los de nuestra serie, excepto una frecuencia de ECN ligeramente menor y de atresia ligeramente mayor (Tabla 58).

Tabla 58. Tabla comparativa de etiología de síndrome de intestino corto

SERIE	NÚMERO PACIENTES (%)	ECN	ATRESIA YEYUNO- ILEAL	VÓLVULO INTESTINAL	GASTROSQUISIS	ENF HIRSCHSPRUNG	OTRAS CAUSAS
KOFFEMAN	871	235 (27)	202 (23)	204 (23)	124 (14)	38 (4)	68 (8)
LA PAZ	151	56 (37)	25 (16)	34 (23)	25 (16)	--	11 (7)

La segunda causa de fracaso intestinal fueron los trastornos motores, sobre todo la pseudoobstrucción intestinal crónica (generalmente miógena y no familiar), seguida la enfermedad de Hirschsprung extensa. Las alteraciones congénitas de la mucosa intestinal fueron mucho menos frecuentes, pero causaron fracasos intestinales permanentes e indicación de trasplante intestinal.

En cuanto a la gravedad del intestino corto de nuestros pacientes, el 44% tenían un intestino remanente <50 cm (27% <25 cm), es decir, lo que se consideran resecciones masivas. Aunque están descritas adaptaciones en niños con intestino remanente < 10 cm

(41), los límites de la adaptabilidad más aceptados son 15 cm de intestino delgado con colon y VIC o 40 cm de intestino delgado sin VIC. La mayoría de nuestros pacientes carecían de VIC, por lo que pertenecían al grupo con pocas probabilidades de adaptación. A este hecho, hay que añadir otras dos características de los pacientes remitidos para valoración, que merece la pena destacar, que son, la existencia de hepatopatía y los accesos vasculares. Ambos factores se definen como cruciales a la hora de valorar el pronóstico del paciente.

– Ya hemos referido que varios estudios consideran la colestasis como el factor pronóstico más importante en pacientes con fracaso intestinal (150, 151). De los 157 pacientes remitidos, 88 (56%) presentaban hepatopatía y en 28 de ellos era de grado moderado y en 23 grave. Esto, como hemos visto, condiciona de forma fundamental el pronóstico. Por una parte, dificulta la probabilidad de adaptación, por otra aumenta el riesgo de complicaciones o contraindica la posibilidad de realizar enteroplastia o puesta en continuidad en el caso de estar indicadas. Además, al ser un factor determinante en el estado nutricional, hemorragias, etc., empeora, como ya hemos mencionado, la probabilidad de supervivencia en caso de realizarse trasplante intestinal. Se ha descrito que la mayor parte de los pacientes remitidos eran lactantes con síndrome de intestino corto relacionado con patología neonatal, con un intestino residual escaso, muchos de ellos con ostomías y complicaciones relacionadas con cirugías previas y con escasa o nula ingesta por vía enteral. Todas estas características han sido consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de hepatopatía (274), lo cual nos conduce a aconsejar la rápida remisión de estos pacientes en riesgo, antes de desarrollar la grave afectación hepática con la que habitualmente nos son remitidos.

– Del total de los pacientes evaluados, 60 (38%) presentaban algún acceso venoso ocluido y de ellos 24 (15%) 2 ó más. Hay que recordar nuevamente que la pérdida de dos o más accesos vasculares es indicación de inclusión como candidato a trasplante (197). Cuatro de los pacientes remitidos presentaban todos los accesos ocluidos, lo cual indica nuevamente la tardía remisión, que obligó a canalizar accesos venosos alternativos y de alto riesgo.

De todo ello se concluye que, al igual que los datos publicados en otros países, la remisión precoz a una URI resulta fundamental para optimizar las probabilidades de éxito con o sin trasplante intestinal (194-196).

– Otra de las características de los pacientes evaluados es la frecuencia de malnutrición, presente en grado moderado-grave en el 50% de los pacientes. Ya hemos visto en el análisis de nuestros resultados, que la malnutrición es, en sí misma, un factor de mal pronóstico en la supervivencia al trasplante. El origen es multifactorial, pero nuevamente la hepatopatía juega un papel principal. Más de la tercera parte de los pacientes había sufrido dos o más episodios sépticos asociados a catéter, lo que constituye otro factor de riesgo de desarrollo de enfermedad hepática asociada a fracaso intestinal.

– Ha sido también llamativo el gran número de cirugías previas a la remisión, contribuyendo a la aparición de complicaciones en la pared abdominal, adherencias y procesos fibrosos intraabdominales que dificultaron la posible puesta en continuidad o realización de enteroplastias que podrían haber aumentado las probabilidades de adaptación.

A pesar de las características descritas, más de un 40 % de los pacientes evaluados alcanzó la autonomía sin precisar trasplante. La mayor parte de estos pacientes (junto con los pacientes incluidos como candidatos a la espera de un injerto) fueron incluidos en el programa de nutrición parenteral domiciliaria.

2. PACIENTES ADAPTADOS SIN TRASPLANTE Y EN ESPERA PARA TRASPLANTE

Una vez estudiados, los pacientes fueron evaluados para valorar la indicación de tratamiento quirúrgico y se inició tratamiento nutricional. En algunos de ellos el objetivo fue intentar alcanzar la autonomía digestiva y en otros optimizar el uso de la vía digestiva con vistas a mejorar las posibilidades de supervivencia, mejorando el estado general previo al trasplante. Aquellos que no consiguieron la autonomía digestiva pasaron a formar parte del programa de nutrición parenteral domiciliaria.

– Se realizaron 187 *procedimientos quirúrgicos* de diferente índole, algunos de ellos para resolución de problemas en relación con su patología de base o complicaciones de procedimientos quirúrgicos previos: cierre de fístulas, resolución de cuadros obstructivos, prolapsos graves de ostomías, etc. Otros para mejorar el aprovechamiento digestivo: cierres de ostomías y enteroplastias.

Los 15 cierres de ostomías realizados con puesta en continuidad del tracto digestivo mejoraron el manejo hidroelectrolítico, ya que eran pacientes con un colon más o menos íntegro no utilizado en el momento de la remisión.

En los momentos iniciales del programa, se realizaron enteroplastias tradicionales en 13 pacientes, de ellos 7 consiguieron la adaptación sin trasplante, 3 fueron trasplantados, dos continúan en programa de nutrición parenteral domiciliaria y un paciente falleció en lista de espera para recibir un injerto. No se pueden obtener conclusiones, ya que el grupo era heterogéneo en cuanto a la gravedad y etiología del fracaso intestinal, pero supone una tasa de éxito de más del 50%. Es una técnica ampliamente empleada en el pasado, pero no hay publicados resultados en grandes. El procedimiento no está exento de riesgos y además supone la pérdida de una apreciable superficie absortiva.

La enteroplastia tradicional se ha visto sustituida por dos técnicas más novedosas: la enteroplastia o alargamiento longitudinal según técnica de Bianchi (209) y la enteroplastia seriada transversa (STEP) (210). Ambas técnicas ya han sido descritas en la introducción. La primera consiste en la división longitudinal del tubo digestivo con desdoblamiento de la hoja

del mesenterio y la segunda en la realización de cortes parciales transversales a lo largo de la longitud intestinal. En nuestro grupo se han realizado 6 STEPs y 2 enteroplastias tipo Bianchi. En el grupo de las STEPs un paciente alcanzó la autonomía sin trasplante, otro tras trasplante y 3 se mantienen en nutrición parenteral, aunque con menores necesidades de aportes. El paciente restante falleció en el postoperatorio por complicaciones hemorrágicas derivadas de la hepatopatía avanzada que presentaba. De las dos enteroplastias con técnica de Bianchi, uno se adaptó tras trasplante y el otro falleció en lista de espera (no relacionado con el proceso quirúrgico). Son series muy cortas para permitir extraer conclusiones, tanto de eficacia como de seguridad, que permitan optar por un procedimiento u otro. Ya hemos visto que en la literatura los resultados tampoco son muy concluyentes, algunas revisiones atribuyen al procedimiento de Bianchi una mayor tasa de éxitos con menor número de complicaciones (216), mientras que otros se inclinan por la STEP (215).

Nuestro grupo no tiene experiencia en otro tipo de técnicas de reconstrucción como la construcción de válvulas, la interposición de segmentos antiperistálticos, etc., de resultados controvertidos como ya se ha mencionado.

– Como se ha expuesto, un porcentaje elevado de los pacientes (hasta el 43%) se adaptaron sin precisar trasplante intestinal. Muchos de ellos precisaron durante un tiempo más o menos prolongado *soporte nutricional parenteral*. Un total de 97 pacientes recibieron nutrición parenteral domiciliaria: 27 se adaptaron tras recibir un trasplante, 21 se adaptaron sin trasplante, 24 fallecieron y 25 se encuentran aún recibiendo nutrición parenteral, algunos de ellos en espera de trasplante (10 pacientes), otros no están en lista por contraindicación de trasplante o en espera de alcanzar la autonomía o por buena calidad de vida con ausencia de complicaciones derivadas de la nutrición parenteral. Un paciente trasplantado también recibe nutrición parenteral por disfunción del injerto.

No hemos valorado el efecto del uso de emulsiones lipídicas parenterales con aceite de pescado. Iniciamos su uso en Julio de 2009 y las utilizamos de manera rutinaria desde enero del 2010. Utilizamos SMOF® en los periodos de ingreso y Lipoplus® durante las estancias domiciliarias (suministrado por el servicio de catering de la empresa Braun®). No es objetivo de esta tesis realizar un estudio comparativo entre estas emulsiones y las tradicionales, pero nuestra impresión es que trata de emulsiones seguras que pueden

disminuir el riesgo de colestasis, aunque no modifiquen la evolución de la fibrosis portal. Esta impresión coincide con los datos preliminares referidos en la literatura (244, 247).

Además de las complicaciones derivadas de la hepatopatía asociada al fracaso intestinal, existen otras complicaciones relacionadas con el uso de catéteres centrales. En la mayoría de nuestros pacientes se han utilizado catéteres tunelizados tipo Hickman® o Broviac® de una luz, ya que según varios estudios disminuye la posibilidad de infección en comparación con los de dos luces (496). En el caso de niños institucionalizados fueron utilizados catéteres tipo Port-a-Cath® que, aunque están menos indicados cuando se precisa punción diaria del reservorio, son más seguros en estos casos con menor vigilancia familiar y mayor contacto con otros niños. Recientemente se ha empezado a implementar el uso de catéteres centrales de inserción periférica (PICCs) con resultados prometedores pendientes de valoración.

La sepsis es una complicación frecuente del uso de catéteres centrales. Nuestra incidencia de sepsis fue de 0,86 sepsis por paciente y año de nutrición parenteral, frecuencia que se sitúa en el rango alto de la referida en la literatura (entre 0,14 y 0,83) (497). El sellado de los catéteres durante los periodos de ciclado se realizó con una solución de heparina. No tenemos experiencia en el uso de otros preparados, como Taurolidina o etanol, a los que se atribuye una disminución en el número de episodios de infección (256, 257, 261, 262). Hay pocos estudios y con series cortas que no permiten realizar recomendaciones firmes, pero los resultados preliminares parecen apuntar a que ambos son métodos eficaces y seguros y, en el caso del etanol, además económico. No podemos descartar su uso en un futuro próximo.

Respecto al uso de sustancias anticoagulantes como profilaxis de la trombosis, se ha utilizado, como se ha indicado, heparina en el sellado de las pausas. No utilizamos heparina añadida en la solución de nutrición parenteral por la inestabilidad que provoca en los lípidos cuando se infunde junto con calcio. De hacerlo, nos obligaría a utilizar soluciones de nutrición parenteral binarias (separando la solución lipídica), con el aumento en el riesgo de infección que supone al aumentar la manipulación y las dificultades añadidas que supondría para la familia. Tampoco utilizamos otros anticoagulantes de forma sistemática. Únicamente se utilizó heparina de bajo peso molecular en casos seleccionados, cuando existía trombosis

reciente, varios accesos venosos trombosados o alteraciones de la coagulación protrombóticas y durante periodos limitados. Hay que señalar que la mayor parte de nuestros pacientes presentaban trombosis en el momento de ser evaluados y eran, por tanto, procesos ya establecidos. Nuestra postura coincide con la de muchas guías (222), aunque la postura no es unánime (265).

3. LISTA DE CANDIDATOS

Aunque un porcentaje sustancial de los pacientes evaluados pudieron abandonar el soporte nutricional parenteral tras un periodo más o menos prolongado (85 de 197), un total de 112 pacientes no alcanzaron la autonomía.

10 de estos pacientes reciben nutrición parenteral y, o bien se encuentran aún dentro del periodo en que se puede alcanzar dicha autonomía o bien, aunque están afectados de un fracaso intestinal irreversible, presentan una muy buena calidad de vida sin haber desarrollado complicaciones en relación con el uso de nutrición parenteral (hepatopatía, trombosis de vías venosas centrales, episodios sépticos, etc.). Estas complicaciones son indicación de inclusión en lista de forma inmediata (197), por lo que los pacientes son estrechamente vigilados clínica, analítica, ecográfica y si es preciso, histológicamente para detectar la existencia de alguna de estas situaciones.

En otros 10 pacientes se contraindicó el trasplante. Las causas de contraindicación están bien establecidas (327). El motivo más frecuente de exclusión en nuestro grupo fue la afectación neurológica grave que incluyó a 6 pacientes. 5 casos presentaban una encefalopatía hipóxico-isquémica grave en relación con la patología perinatal y unos de ellos un síndrome de Ondina (síndrome de hipoventilación central). Los cuatro pacientes restantes presentaban un deterioro general muy importante con malnutrición grave y hepatopatía avanzada. Uno de ellos tenía patología neurológica añadida y otro broncodisplasia que reforzaban la contraindicación. Son situaciones en las que se plantea un importante conflicto ético y en que la información a la familia puede ser difícil. Es una de las circunstancias que demuestran la importancia del soporte psicológico con la presencia de personal cualificado para el manejo de este tipo de problemas. Aunque se trate de una situación comprometida, dada la escasez de órganos y la alta tasa de fallecimiento en lista, es imprescindible la exclusión de este tipo de pacientes.

Por último, un total de 92 pacientes fueron incluidos como candidatos a trasplante. De ellos 56 han sido trasplantados y son objeto de discusión más adelante. Del resto, 10 siguen en lista, 9 se adaptaron y 17 fallecieron esperando un injerto. Esta última cifra supone

una mortalidad del 18,5% del total de pacientes incluidos en lista. La mortalidad en lista de espera en otras series oscila entre el 30-50% para los trasplantes combinados de hígado e intestino y el 10% de los intestinales aislados (328, 352, 498). La distinción entre mortalidad en pacientes que esperan injertos intestinales aislados y multiviscerales o hepatointestinales tiene un interés relativo, ya que la causa más frecuente de muerte directa o indirectamente es la hepatopatía avanzada. La situación más habitual es que un paciente que entró en la lista como candidato a trasplante intestinal aislado, desarrolle evolutivamente la hepatopatía que lo llevará a cambiar de situación y precisar un injerto combinado. En nuestra lista, ninguno de los fallecidos era candidato a trasplante intestinal aislado, aunque alguno de ellos si lo fueron en los momentos iniciales. La causa de la muerte de los 17 fallecidos, fue la sepsis en un caso y complicaciones relacionadas con la hepatopatía en el resto. La hepatopatía, como ya hemos visto, estaba ya presente en los momentos iniciales de la evaluación en muchos casos, pero en otros se desarrolló o empeoró evolutivamente durante el prolongado tiempo en espera, en torno a los 275 días en nuestra serie. Por tanto, podemos concluir que la elevada mortalidad en lista está relacionada con la remisión tardía y la gran escasez de donantes pediátricos, acentuada en los últimos años por la disminución significativa de los fallecimientos por accidente de tráfico, que no cubre la demanda de injertos infantiles. Esta situación se resuelve en otro tipo de trasplantes (hígado, riñón) con los injertos de donante vivo, muy limitado o inexistente en el caso de trasplante intestinal.

4. TRASPLANTE

a. INDICACIONES Y TIPO DE TRASPLANTE REALIZADOS

Ya hemos referido que en nuestra serie, la *indicación* más frecuente de trasplante fue el síndrome de intestino corto (53%) seguido de los trastornos de motilidad (14%). Estos datos son bastante concordantes con los datos preliminares del Registro Internacional de la Sociedad de Trasplante Intestinal 2011 (63 y 19% respectivamente) (datos no publicados). Dentro del grupo de pacientes diagnosticados de síndrome de intestino corto, la causa del mismo en nuestro grupo fue ECN (23%), vólvulo (23%), gastrosquisis (21%), isquemia intestinal (16%), atresia (13%) y enfermedad de Crohn (2,6%). La distribución en la etiología del SIC en el Registro en este caso es algo diferente: gastrosquisis 40%, ECN 24%, vólvulo 21%, atresia 13% isquemia 1,6%. Como podemos ver nuestra incidencia de gastrosquisis como indicación de trasplante es menor que en otras series, siendo la isquemia mucho más frecuente.

El número de *retrasplantes* en nuestra serie ha sido de 15 de 71 (21%), más numerosos que en la serie mundial (8%).

En cuanto al *tipo de trasplante*, de los 71 trasplantes realizados 23 fueron intestinales aislados (32,4%), 20 hepatointestinales (28,2%), 27 multiviscerales (38%) y un multivisceral modificado (1,4%). Comparándolo con la distribución por tipos de injerto del Registro Internacional (34,6% intestinal aislado, 47,2% hepatointestinal, 18,2% multivisceral) (Tabla 33), llama la atención que, si bien el número de injertos intestinales es similar, en nuestra serie se han realizado muchos más trasplantes multiviscerales y menos hepatointestinales. La razón de esta diferencia probablemente se encuentre en la importante afectación hepática en la gran parte de los pacientes en el momento de ser evaluados, lo que obligó a incluir el hígado en el injerto junto a la baja edad media de nuestros pacientes (la mediana de edad de los pacientes trasplantados fue de 3,17 años oscilando entre 0,53 y 19,8 años). Al ser pacientes de muy bajo peso frecuentemente era aconsejable realizar un trasplante multivisceral por razones técnicas. En 10 trasplantes se incluyó el bazo en el injerto

(momentos iniciales del programa). Posteriormente, ante el aumento de complicaciones inmunológicas, dejó de incluirse, pasando a quedar los pacientes asplénicos o conservando el bazo autóctono. En este último grupo no solo se incluyen todos los trasplantes intestinales aislados, sino también algunos multiviscerales (4 pacientes), según una reciente técnica quirúrgica aplicada en nuestro Centro (499).

b. PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN

Los protocolos de inmunosupresión utilizados, se han ido adaptando en función de la experiencia internacional, europea y la de nuestro propio grupo (ver Tabla 48).

Las modificaciones han consistido fundamentalmente en el paso de tacrolimus de la vía intravenosa a la vía oral, evitando de esta manera una importante toxicidad, y el abandono en el uso de azatioprina y de la timoglobulina como inducción.

La *timoglobulina* (anticuerpo monoclonal deplecionante anti-timocítico) fue sustituida por el *basiliximab* (anticuerpo monoclonal no deplecionante bloqueante de IL-2) en base a los buenos resultados obtenidos en la experiencia mundial y al leve incremento de la incidencia de rechazo agudo que, si bien no fue estadísticamente significativa en nuestra serie como hemos expuesto en los resultados, si era llamativa pudiéndose atribuir la falta de significación al reducido tamaño de la muestra.

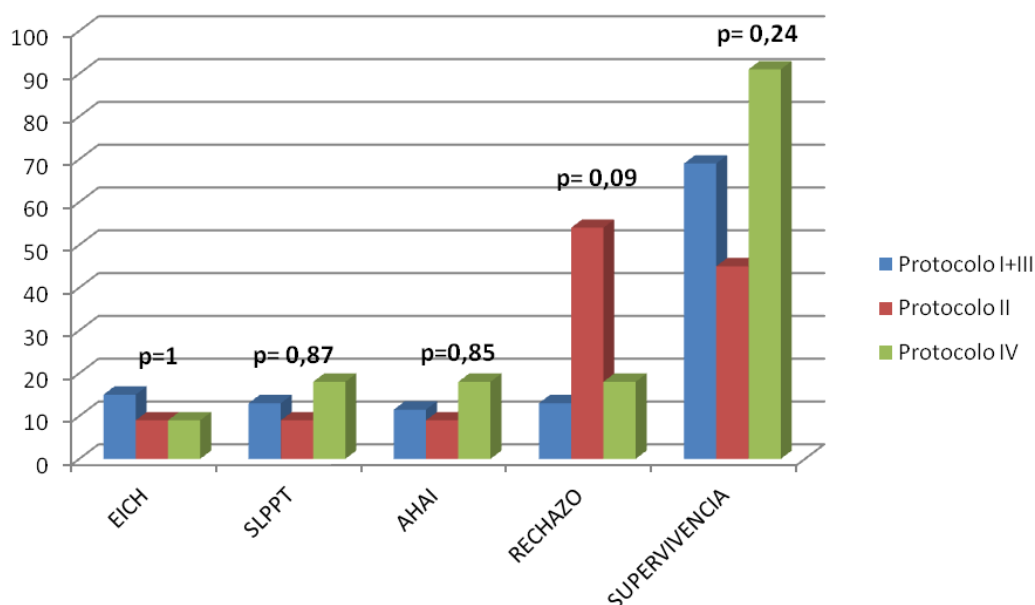
En la actualidad conviven dos protocolos basándose en la edad de los receptores. En los menores de 4 años consiste en la inducción con *basiliximab* y el mantenimiento con tacrolimus y esteroides. Este protocolo es de los más utilizados en el mundo y es común al de grupos como Nebraska, Paris o Birmingham (353). En los pacientes mayores de 4 años comenzamos a utilizar en el año 2009 *alemtuzumab*, inicialmente en pacientes retrasplantados y posteriormente de forma más o menos generalizada. Su uso se restringe a ese grupo de edad, basándonos en los malos resultados con mayor índice de complicaciones obtenidos por otros grupos (500). En algunas series de adultos está descrita una menor tasa de rechazo, pero una incidencia mayor de complicaciones infecciosas (501). Nuestra escasa experiencia consiste, como hemos visto en la administración de *alemtuzumab* en dos dosis (intratrasplante y el 4º día post-trasplante) como inducción y tacrolimus como único

mantenimiento. Se ha utilizado en un total de 10 pacientes (7 trasplantes multiviscerales y 3 injertos intestinales aislados). Ocho de ellos eran retrasplantes (en 6 se trataba de un segundo injerto y en 2 del tercero). La tasa de complicaciones ha sido:

- Una enfermedad injerto contra huésped (1/10): 10%.
- Dos síndromes linfoproliferativos (2/10): 20%
- Dos anemias hemolíticas autoinmunes (2/10): 20%.
- Dos rechazos agudos (2/10): 20%. De ellos uno moderado y otro grave.

La supervivencia fue del 90%. Únicamente un paciente falleció por con una complicación no relacionada con la inmunosupresión (perforación gástrica). En la Figura 43 se muestran los resultados comparativos de los diferentes regímenes inmunosupresores (para más datos sobre los diferentes protocolos ver tabla 48).

Figura 43. Incidencia comparativa de complicaciones entre los diferentes protocolos de inmunosupresión.



Protocolo I+III: Tacrolimus iv/vo+esteroides+basiliximab

Protocolo II: Tacrolimus+timoglobulina

Protocolo IV: Tacrolimus+alemtuzumab.

Como puede apreciarse no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de estas complicaciones en los diferentes protocolos. Podría concluirse que el alemtuzumab es una alternativa razonablemente segura y efectiva en este grupo de edad, aunque es necesario alcanzar mayor experiencia con series más largas. Tendría además el beneficio añadido de no usar esteroides, evitando sus efectos adversos.

Otro fármaco con experiencia inicial es el *sirolimus*. En nuestra serie, como hemos expresado en los resultados, constituye una alternativa aparentemente segura. No hemos observado complicaciones llamativas ya que, tras utilizarlo en 9 pacientes como terapia combinada y en 8 como monoterapia, sólo hemos observado un caso de rechazo crónico en una paciente que recibía terapia mixta. Varios pacientes habían presentado previamente cuadros de EICH, PTLD, alteraciones hematológicas como anemia hemolítica. En muchos de ellos constituían al menos en parte, el motivo de la indicación de uso de este fármaco. En ningún caso se ha presentado ninguna complicación *de novo* durante el tratamiento ni se han agravado las preexistentes, contribuyendo en cambio a la mejoría en muchos casos. En cuanto a efectos secundarios únicamente se ha presentado hipertrigliceridemia leve en algún caso aislado. Estos resultados coinciden con los descritos en la literatura (355-357).

No existe experiencia en nuestra serie con el uso de *everolimus*.

c. COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE

Complicaciones quirúrgicas

Hemos expuesto en nuestros resultados una tasa de reintervenciones tras el trasplante de un 29,6%, en relación a complicaciones como perforación, dehiscencia de anastomosis, hemorragia, etc. Esta incidencia es notoriamente menor que la comunicada por otros grupos en las que esta incidencia oscila entre el 60 y el 77% (352, 373, 374).

Como muestra de esta menor frecuencia de complicaciones cabe destacar que, según datos del Registro, el 20.6% de las trasplantectomías realizadas fueron secundarias a trombosis, isquemia o sangrado, mientras que en nuestra serie no fue preciso realizar ninguna trasplantectomía en relación a este tipo de complicaciones, realizándose únicamente por rechazo grave refractario o SLPPT.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son la complicación más frecuente del paciente trasplantado debido a la inmunosupresión a la que está sometido. En el trasplante intestinal es más frecuente que en otros trasplantes debido a que se trata de un órgano con una alta población de gérmenes (el resto son estériles). Además, en determinadas circunstancias como isquemia, daño de preservación, rechazo, etc., la barrera intestinal se altera permitiendo el paso de los gérmenes al torrente sanguíneo. Se producen en el contexto de un paciente malnutrido desde el periodo pretrasplante y con un nivel de inmunosupresión necesariamente más elevado que en otros trasplantes (más aún en el caso de rechazo). Esto produce como resultado una tasa muy alta de infecciones bacterianas en los primeros meses post-trasplante. Según algunas series hasta el 61% de los pacientes sufren alguna infección bacteriana en los primeros 6 meses (502). Las más frecuentes son bacteriemias, infecciones intraabdominales, respiratorias, de la herida quirúrgica e infecciones urinarias. Las bacteriemias suelen estar en relación con el catéter de forma primaria o, más frecuentemente, por colonización del mismo por una traslocación bacteriana de origen intestinal. Prueba de ello es la mayor frecuencia en nuestra serie de gérmenes gram negativos (klebsiella, enterobacter, E. coli y pseudomona). Se describe una frecuencia de infecciones bacterianas en el post-trasplante inmediato de entre un 26 y un 59% (que afectaría al 16-35% de los pacientes). En algunas series se ha comunicado una incidencia acumulativa tardía de hasta el 61% de pacientes con algún episodio de bacteriemia (503). Estas cifras coinciden con las de nuestra serie en la que se realizó únicamente un análisis parcial de los datos observando una incidencia del 60% en los primeros 46 trasplantes.

Como infección bacteriana atípica únicamente hemos observado una tuberculosis miliar resuelta de forma satisfactoria.

Infecciones víricas

➤ **Citomegalovirus.** La infección por CMV es una de las infecciones víricas más frecuentes en el periodo post-trasplante y causa de una importante morbi-mortalidad. La incidencia estimada según algunos estudios realizados en pacientes pediátricos es de aproximadamente un 18%, con un 7% de enfermedad invasiva (504). Las manifestaciones

van desde la infección asintomática hasta la enfermedad por CMV con afectación sistémica. En el caso del trasplante intestinal con mucha frecuencia se afecta el injerto.

A pesar de recibir profilaxis según las pautas más admitidas, en nuestra serie hemos observado una tasa total de infección del 21,1% (16,6% de los seronegativos desarrollan primoinfección y 24,4% de los seropositivos, reactivación) que coincide con las cifras publicadas y corresponde a 15 infecciones en 71 trasplantes. De estos 15 infectados, 9 presentaron sintomatología con afectación sistémica (60% de los infectados, 12,6% de la serie), en uno de ellos con afectación hepática y pulmonar fue la causa directa del fallecimiento, lo que nos da una incidencia algo superior a otras series. El injerto se afectó en 7 de los 15 infectados.

➤ **Virus de Epstein-Bar.** El VEB es una importante causa de morbilidad no sólo por su capacidad para producir infección sino por su relación con el SLPPT. En niños es especialmente relevante ya que, en adultos, hasta el 90% de los pacientes son seropositivos en el momento del trasplante, por lo que la primoinfección post-trasplante es poco frecuente. En los niños, es más frecuente el estado previo seronegativo con lo que la primoinfección es mucho más frecuente, llegando en nuestra serie hasta el 14%. Aunque está descrito que pueden cursar con un síndrome viral (mononucleosis infecciosa), hepatitis, neumonitis, alteraciones hematológicas, etc., ninguno de nuestros pacientes presentó manifestaciones clínicas ni en el caso de las primoinfecciones ni en las reactivaciones. Hay que excluir a los pacientes que presentaron un SLPPT como complicación de esta infección y que serán comentados posteriormente.

➤ **Virus entéricos.** Los virus entéricos, ampliamente extendidos en la población general y con escasa relevancia en este grupo, adquieren especial importancia en los pacientes con trasplante intestinal. Por una parte, nuevamente la inmunosupresión predispone a una evolución más tórpida. Por otra parte, al tratarse de una infección que afecta principalmente al injerto, provocan manifestaciones clínicas más intensas. Ambos hechos explican que infecciones banales en el paciente sano provoquen en este grupo de pacientes cuadros prolongados, a veces con disfunción importante del injerto y, dependiendo del virus, con importante afectación sistémica.

– Es especialmente frecuente e importante la infección por *norovirus* (antiguamente denominado virus Norkwalk). Es un virus del grupo de los calicivirus. En sujetos inmunocompetentes provoca un cuadro de diarrea autolimitado, pero en los receptores de trasplante intestinal cursa con diarrea secretora y frecuentemente de curso más prolongado. En estos casos de larga evolución, es responsable de cuadros de disfunción prolongada del injerto y a veces, grave (394). En nuestro Centro, se dispone de la técnica de determinación de PCR de norovirus en heces desde 2006. En el periodo comprendido entre Enero del 2006 y diciembre 2012 se realizaron un total de 45 trasplantes. La incidencia en este grupo fue de 16 casos (35,5%), lo que da idea de la frecuencia de esta infección. No hay publicadas series largas de infecciones por este virus en receptores de trasplante intestinal, por lo que su incidencia no está bien establecida. Al igual que lo descrito en la literatura, todos cursaron con diarrea secretora y en muchos de ellos (6 de los 16, 37,5%) la disfunción fue prolongada (duración media en este subgrupo más de 300 días). El tratamiento consiste en medidas de soporte hidroelectrolítico y/o nutricional, aunque en algunos casos aislados se ha utilizado inmunoglobulina humana (396) con resultados muy modestos. No hay experiencia en nuestro grupo en el uso de esta medicación. Es frecuente la asociación con infección por otros virus, en nuestra serie 7 pacientes: 3 rotavirus, 2 adenovirus y otros dos casos con infección simultánea por tres virus, uno de ellos norovirus, rotavirus y coronavirus y otro astrovirus además de norovirus y rotavirus. Esta coinfección ya ha sido descrita, aunque sólo en un caso (505).

– Otro virus con especial trascendencia es el *adenovirus*. En este caso su importancia radica no sólo en la posibilidad de provocar disfunción del injerto, sino en la frecuente y grave afectación sistémica en forma de neumonitis o infección diseminada. Dos pacientes de nuestra serie presentaron infección sistémica por adenovirus, en un caso con neumonitis y en otro hepatitis fulminante que condujo al fallecimiento del paciente.

– Otras infecciones víricas presentes en nuestros pacientes como rotavirus, coronavirus, astrovirus, etc provocaron cuadros autolimitados sin complicaciones. Únicamente merece la pena destacar una infección por enterovirus con afectación más grave de la funcionalidad del injerto que precisó soporte parenteral de forma transitoria.

➤ **Otras infecciones víricas.** Además de los virus descritos, existe mayor susceptibilidad para múltiples infecciones víricas (VH6, VH7, VH8, VVZ, etc). El VH6, agente productor de la roséola infantil o exantema súbito, está relacionado en pacientes inmunocomprometidos con el desarrollo de encefalitis, neumonía, hepatitis y mielosupresión. En nuestra serie varios pacientes han presentado PCR positiva para VH6 en mucosa intestinal y/o sangre sin traducción clínica. No hemos tenido casos de infección por VH7 o VH8. Una paciente presentó un cuadro de varicela que cursó sin complicaciones. Otros virus presentes en nuestra serie fueron el parvovirus B19 en dos pacientes (en uno provocó un síndrome viral y en otro una anemia aplásica) y una infección cutánea por *poliomavirus*. Este último caso es quizá el menos descrito. Se trata de un virus de la familia de los papovavirus que se dividen en dos subgrupos: los papilomavirus y los poliomavirus. Son causa emergente de infección en pacientes inmunodeprimidos y pueden afectar al sistema nervioso central, aparato urinario, piel, etc. dependiendo de la variedad de poliomavirus de que se trate (virus JC, virus BK, etc). En el caso de nuestro paciente produjo un cuadro cutáneo llamado tricodisplasia espinulosa cuyo factor causal es el TSPyV o TSV (del inglés **Tricodisplasia Spinulosa-associated PolyomaVirus**) (506). Presenta una evolución muy tórpida, aunque con respuesta al tratamiento con cidofovir tópico. Existe poca experiencia en este cuadro, con ningún caso publicado en un paciente pediátrico portador de trasplante intestinal.

Infecciones fúngicas

Ya hemos mencionado la importancia de las infecciones producidas por hongos en relación, no sólo por la inmunosupresión que presentan los pacientes, sino también con el uso de antibioterapia de amplio espectro, por lo que se presentan fundamentalmente en los primeros tres meses post-trasplante. Los más frecuentes son *Candida* y *Aspergillus*. Se calcula que la infección invasiva por *Candida* puede estar en torno al 20-30% (503, 507). En nuestra serie la incidencia ha sido mucho menor: 8,5% global de infecciones sistémicas (5,6% si nos referimos exclusivamente a la *Candida*). Llama la atención además el que de las 3 infecciones mortales por hongos, sólo una se produce en el post-trasplante inmediato, siendo este el momento en que la inmunosupresión es mayor y frecuentemente se administra antibioterapia de amplio espectro. Probablemente la profilaxis antifúngica que reciben

nuestros pacientes pueda explicar nuestra baja incidencia. De los tres fallecidos, dos recibieron inmunosupresión suplementaria al protocolo habitual por EICH.

Rechazo celular agudo

La incidencia global de rechazo celular agudo en nuestra serie (26,7%) es sorprendentemente baja frente a las cifras comunicadas al Registro (entre el 39 y el 57%, según se trate de hepatointestinales, multiviscerales o intestinales aislados) (194). Algunos grupos como el de Miami llegan a comunicar cifras del 70% (508). Sí es común a los datos internacionales el hecho de una mayor incidencia en los primeros meses post-trasplante y en el trasplante intestinal aislado. En la serie de Miami, antes mencionada, de 100 trasplantes intestinales pediátricos, el 30% de los rechazos ocurren durante el primer mes y el 61% durante los primeros 6 meses. En nuestra serie, de los 9 episodios de rechazo grave observados, sólo dos fueron tardíos.

Respecto a la mayor incidencia de rechazo en los trasplantes intestinales aislados frente a los hepatointestinales y multiviscerales, parece una manifestación *del papel protector del hígado* cuando se incluye en el injerto. Se han propuesto varios mecanismos por los que se produciría este efecto protector: por liberación de moléculas de antígenos mayores de histocompatibilidad que actuarían como bloqueantes, induciendo la muerte de células activadas, generación de células reguladoras (509), etc. No obstante existen factores potenciales de confusión como son el peor estado de los pacientes receptores de injerto combinado que les conduce a una mayor morbi-mortalidad en el post-trasplante inmediato. Para evitar este efecto, el Registro de Trasplante Intestinal analiza la incidencia de rechazo en los diferentes tipos de injerto después del primer año post-trasplante, confirmándose el efecto protector del hígado (datos no publicados del Registro 2011). Un hecho pendiente de confirmar es que es posible que altos niveles de inmunosupresión contribuyan a enmascarar este efecto protector por inhibición de las células reguladoras (510, 511). De ello se podría derivar en un futuro el uso de diferentes protocolos de inmunosupresión según el tipo de injerto, disminuyendo ésta cuando esté incluido el hígado. Nuestra serie confirma este hecho con un 45,8% de rechazo en el grupo de trasplantes intestinales aislados frente al 17% en los que se incluyó el hígado en el injerto, con 7 de 9 rechazos graves en el primer grupo.

Los diferentes *protocolos de inmunosupresión* utilizados en nuestra serie han tenido poca influencia en los resultados, con diferencias no significativas desde el punto de vista estadístico, aunque con una tendencia a presentar rechazo con mayor frecuencia en el grupo de pacientes en los que se utilizó timoglobulina como inducción. Hay pocos datos publicados en la literatura respecto al uso de alemtuzumab como inducción en niños. En adultos parece tener haber menor incidencia de rechazo en los pacientes tratados con este fármaco frente a otros inductores (501, 512, 513). La frecuencia de complicaciones infecciosas no parece verse incrementada, aunque los datos no son concluyentes. En niños parece tener peores resultados, sobre todo en los más pequeños (352), por lo que su uso se restringe a los mayores de 4 años. Nuestra serie no aporta demasiada información dado el escaso número de pacientes incluidos (10 trasplantes), aunque como ya hemos analizado previamente, han presentado un escaso número de complicaciones con 2 episodios de rechazo, en los que uno precisó una resección parcial y otro respondió a tratamiento. Existe además el factor de confusión presente también en otras series: ser utilizado en pacientes receptores de segundo o tercer injerto o presensibilizados, teniendo este grupo peor pronóstico.

La inclusión del bazo en el injerto se ha postulado como un factor protector frente al rechazo en algunas series (336). Este hecho no ha podido confirmarse en nuestra serie, donde el bazo no fue un factor determinante en la frecuencia de rechazo.

Rechazo humoral

El rechazo humoral es una entidad emergente en el conjunto de complicaciones del trasplante intestinal. Ya hemos referido que se produce debido a la presencia de anticuerpos preformados frente a los antígenos HLA del donante o a la formación de estos *de novo*. Los anticuerpos son de tipo IgG y van dirigidos contra los antígenos HLA clase I y II, siendo estos últimos de mayor relevancia en la patogénesis del rechazo humoral. Existen otros anticuerpos implicados no HLA: anticuerpos anticélula endotelial (AECA), anticuerpos fijadores de C1q, anticuerpos relacionados con la cadena A del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MICA), etc. El significado de todos ellos no está bien determinado en el trasplante intestinal, pero parece que juegan un papel más o menos importante en el desarrollo del rechazo en el trasplante renal. Merecen mención los MICA que podrían estar

relacionados con el desarrollo de alteraciones vasculares endoteliales propias del rechazo crónico (514), aunque también se han relacionado con el rechazo precoz cuando son preformados (515). No hay estudios que apoyen estos hechos en el trasplante intestinal. Existen varias técnicas para la determinación de estos anticuerpos:

- Ensayos celulares: se utiliza para la realización de prueba cruzada con el donante.
 - CDC (citotoxicidad dependiente de complemento): tiene una baja sensibilidad pero detecta linfocitos activados que pueden mediar en el desarrollo de un rechazo hiperagudo. Se determina mediante un panel de anticuerpos reactivos linfocitotóxicos (PRA). A veces el resultado se expresa en porcentaje de células que dan reacciones positivas y proporciona una idea del nivel de sensibilización.
 - Citometría de flujo: detecta anticuerpos ligados a linfocitos diana. Es más sensible. Se utiliza también para la realización de prueba cruzada.
- Inmunoanálisis de fase sólida (SPI): más sensible que los métodos anteriores. Utiliza kits de moléculas de HLA unidas a una matriz sólida que se encuentra bien en una placa de microtitulación (ELISA) o formando burbujas o gotas de poliestireno (Luminex®). El método ELISA proporciona un resultado semicuantitativo expresado en ratios de densidad óptica comparado con un control negativo. El Luminex® también proporciona un resultado semicuantitativo. Según existan o no anticuerpos circulantes que se unan al HLA presente en la celdilla se traducirá en una intensidad de fluorescencia (intensidad media de fluorescencia - MFI). En las celdillas puede haber un conjunto de antígenos HLA clase I y clase II obtenido de múltiples líneas celulares (utilizado para screening) o con lechos individuales de antígenos (SAB) en los que cada uno tiene un alelo HLA clase I o II. Estos últimos son los más sensibles y específicos y se utilizan para la identificación de anticuerpos en pacientes sensibilizados.

Siguiendo las recomendaciones internacionales (516), en nuestro centro se realizan de rutina determinaciones pretrasplante de anticuerpos anti-HLA con Luminex® desde enero del 2012, fecha en la que tuvimos acceso a esta técnica. Inicialmente se realiza el cribado

con el panel estándar y en aquellos en los que éste es positivo se realiza también SAB para la determinación de anticuerpos donante específicos (DSA). Tras esta determinación, los pacientes son clasificados según su riesgo. Parece que la positividad de los anticuerpos anti-HLA clase II (DR, DQ y DP) y los anticuerpos fijadores del complemento supone un peor pronóstico (517).

A diferencia de otros órganos sólidos, en el caso del trasplante intestinal no existen recomendaciones de la actitud a seguir en los pacientes sensibilizados con anticuerpos preformados en riesgo de desarrollar rechazo hiperagudo y agudo. Según algunas series se produce un aclaramiento de los títulos de estos anticuerpos de forma progresiva hasta su desaparición hasta en un 60% de los casos(517). Este mismo grupo observó un recuento plaquetario significativamente más bajo en este grupo de pacientes. Nuevamente parece que la inclusión del hígado protege frente al desarrollo del rechazo, provocando un lavado de células T sensibilizadas y de anticuerpos frente al injerto (517, 518). No obstante no se han podido observar esas cifras de aclaramiento en otras series. Si no son sometidos a desensibilización, estos anticuerpos que van dirigidos directamente contra el endotelio de la microvasculatura del donante con activación del complemento, pueden poner en marcha el rechazo hiperagudo.

Además del rechazo hiperagudo, la existencia de anticuerpos preformados puede conducir a un rechazo agudo grave. Los hallazgos son similares a los descritos previamente, diferenciándose únicamente en su cronología (primeras semanas post-trasplante). Habitualmente son menos graves (408).

Además de los pacientes con anticuerpos preformados existe la posibilidad de desarrollarlos *de novo*. Se produce semanas o meses después del trasplante. En este grupo de pacientes se han descrito tasas de rechazo hasta del 47% (517).

Por último, se describe un rechazo humoral tardío *de novo*, que ocurre a veces años después de recibir el trasplante. Generalmente es muy lentamente progresivo y muy difícil de diagnosticar.

No existen criterios diagnósticos definidos. Se ha postulado la utilización de la tinción de C4d en el endotelio vascular como técnica diagnóstica, pero parece tener una baja

sensibilidad y especificidad (408-410), por lo que deben valorarse junto a la clínica y a la existencia de DSA.

En nuestra serie, de los candidatos evaluados (17 pacientes) dos fueron positivos, ambos candidatos a un tercer injerto, sensibilizados frente a injertos previos. De ellos, uno fue trasplantado con un tercer injerto de un donante frente al que resultó tener una prueba cruzada positiva. Fue sometido a tratamiento de desensibilización en el post-trasplante inmediato con gammaglobulina, plasmaféresis y rituximab. No presentó clínica de rechazo en ningún momento y el título de anticuerpos donante específicos (DSA), inicialmente muy elevados, disminuyó de forma progresiva. La pérdida del segundo injerto fue debida al desarrollo de un tumor, en este caso un sarcoma histiocítico, por lo que la existencia de DSA no jugó ningún papel en la pérdida del mismo, pero el primero se perdió por un rechazo grave refractario. No sabemos el papel que pudo desempeñar el rechazo humoral, ya que esta entidad no había sido descrita en el momento en que se produjo la complicación. En el segundo paciente, la existencia de anticuerpos DSA no tuvo relación con la pérdida de los injertos previos, ya que se realizó la trasplantectomía de ambos injertos por desarrollar un SLPPT.

De los 28 pacientes trasplantados evaluados, 6 fueron positivos. Ya hemos dicho que 5 de ellos eran retrasplantados (uno de ellos el caso expuesto previamente), los otros cuatro estaban sensibilizados frente a los injertos previos. En uno de ellos la pérdida del injerto fue debida a un rechazo agudo exfoliativo y en el otro a un rechazo crónico. Los otros dos pacientes habían recibido un tercer injerto. En ambos la pérdida de un injerto se produjo por rechazo agudo y del otro injerto por rechazo crónico. Todos los injertos perdidos correspondían a pacientes que habían recibido un trasplante intestinal aislado. No conocemos el papel que pudo representar la existencia de DSA en la pérdida de los injertos previos de estos pacientes, ya que en aquel momento no disponíamos del estudio y la determinación de DSA fue realizada con posterioridad. Puede tratarse de un factor causal o que la sensibilización sea una consecuencia del rechazo, ya que la existencia de un rechazo celular agudo parece que incrementa la presentación antigénica y con ello aumenta la posibilidad de sensibilización y el posterior desarrollo de un rechazo humoral (518). Un único paciente con primer injerto presentó anticuerpos positivos frente al donante actual,

desarrollando una clínica compatible con rechazo (ileítis ulcerativa con disfunción del injerto) con buena respuesta al tratamiento con rituximab y gammaglobulina.

Como puede observarse en la exposición de nuestros resultados, no hemos tenido ningún caso de rechazo hiperagudo, ni siquiera en el caso del paciente receptor de un tercer injerto con DSA positivos preformados frente a su donante y prueba cruzada positiva. En estos casos, los anticuerpos preformados son dirigidos frente al endotelio de la microvasculatura del donante activando el complemento provocando depósito de plaquetas y fibrina y con ello, trombosis. Una vez establecido, es difícil de revertir, y frecuentemente conduce a la pérdida del injerto. A diferencia del trasplante renal, no existen pautas de desensibilización dirigidas a receptores de trasplante intestinal.

No tenemos experiencia en el uso de bortezomib ni eculizumab, con muy poca experiencia también en la literatura del trasplante intestinal.

Rechazo crónico

El rechazo crónico plantea habitualmente mayores problemas de diagnóstico que el rechazo agudo debido a la escasez y falta de especificidad de su sintomatología y a las características de los hallazgos histológicos típicos, ya que el rechazo crónico afecta a la vascularización submucosa profunda y esos vasos no son accesibles a la toma de muestras realizadas de rutina en la vigilancia del injerto. Clínicamente suele producir un cuadro insidioso de diarrea recurrente con empeoramiento del estado nutricional del paciente y acompañado, en ocasiones, con trastornos de la motilidad intestinal. Parece que los pacientes que han presentado algún cuadro de rechazo celular agudo tienen más riesgo de presentar este tipo de trastorno. Los datos histológicos iniciales son inespecíficos, consistiendo en una fibrosis leve y parcheada de la *lamina propria* con daño críptico focal. Sólo de forma más tardía puede observarse la pérdida de la arquitectura vellositaria normal acompañada de ulceraciones, pérdida focal de criptas y signos regenerativos en las criptas remanentes. Sin embargo, todos estos datos pueden estar ausentes o ser de difícil valoración en las biopsias endoscópicas, debido a la escasez de submucosa en las muestras obtenidas y al carácter parcheado de la lesión. Como ya ha sido referido en la literatura, en ocasiones el diagnóstico sólo puede realizarse con la pieza de enterectomía (519, 520), en la

que se observan los datos característicos del rechazo crónico: cambios en la submucosa de las arterias de mediano y gran tamaño, fibrosis de las capas musculares del intestino delgado y distorsión significativa de la arquitectura vellositaria intestinal. Las biopsias obtenidas en nuestros pacientes mediante endoscopia no mostraron datos definitivos de rechazo. Por este motivo, como ocurre con frecuencia, el cuadro condujo a una laparotomía con toma de biopsia de pared intestinal completa. Una manifestación relativamente frecuente del rechazo crónico es el desarrollo de una peritonitis esclerosante. Ésta es una entidad de etiología desconocida que se caracteriza por el englobamiento parcial o total del intestino delgado por una coraza fibrocolagenosa. Su existencia se conoce como complicación ocasional de pacientes en diálisis peritoneal crónica, habiendo sido descrita también en casos de tratamiento con betabloqueantes, shunts peritoneovenosos y, de forma más rara, tuberculosis abdominal, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, tumores intraabdominales, etc. (521-524). En el caso de niños con trasplante intestinal la evolución se caracteriza por el desarrollo de una serositis fibrosa progresiva del mesenterio del injerto, que respeta el tracto intestinal nativo, y que acaba en un cuadro de obstrucción intestinal. Microscópicamente la superficie del peritoneo se ve reducida por una gruesa membrana que ocasiona rigidez y engrosamiento de las asas intestinales, cuya motilidad se ve progresivamente disminuida. Su patogénesis no ha sido definida, pero existen evidencias sólidas que sugieren un papel en ella de los DSA (518). También se especula con la posibilidad de que el desarrollo de rechazo crónico en pacientes con anticuerpos DSA se deba a la existencia de anticuerpos no-HLA como los MICA (525, 526). Se han publicado abordajes de tratamiento médico basado fundamentalmente en el uso de inmunosupresores y corticoides, dados los cambios inflamatorios observados, sobre todo en las fases iniciales. Sin embargo, es frecuente que el cuadro de obstrucción intestinal obligue, como en los casos presentados, a recurrir al tratamiento quirúrgico.

Ya hemos mencionado que de los cuatro rechazos crónicos descritos en nuestros resultados, en tres se han hallado posteriormente anticuerpos anti-HLA contra el donante. En todos ellos fue necesaria la trasplantectomía y todos están retrasplantados. No es posible establecer una relación causal por no haber sido descrita esta entidad en el momento del rechazo. Llama la atención además, que todos ellos eran trasplantes intestinales aislados, lo

que parece indicar un mayor riesgo de desarrollar rechazo humoral en este tipo de injerto, como ya ha sido observado en otras series (520).

Síndrome linfoproliferativo

Como ya hemos mencionado, el SLPPT es una complicación que se presenta con una relativa frecuencia en los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido, y dentro de ellos es más frecuente en el trasplante intestinal pediátrico debido a la carga linfática del injerto y a la intensidad de la inmunosupresión utilizada. Se caracteriza por una proliferación incontrolada de linfocitos B debida a la inhibición de las células T. La mayor parte de ellos se producen en el primer año post-trasplante. En nuestra serie (527) en 7 el debut se produjo en el primer año. Alrededor del 80% están asociados al VEB (417).

Se ha propuesto la *infección primaria por este virus* como un factor de riesgo y ésta es más frecuente en la edad pediátrica. Este hecho puede explicar por qué los niños están más predispuestos a desarrollar esta complicación, especialmente cuando un receptor seronegativo recibe un órgano de un donante seropositivo. En nuestra serie se encontró una asociación significativa entre infección activa por VEB y el desarrollo de SLPT. No obstante, no se encontraron diferencias entre infección primaria y reactivación. Los donantes de nuestros receptores serológicamente negativos (con primoinfección en el momento del debut del SLPPT) eran también seronegativos. Todos los tumores de células B (8 pacientes) estaban relacionados con el VEB. Los casos VEB negativos correspondieron a un linfoma T periférico y a un sarcoma histiocítico. Al contrario que en otras series publicadas, en nuestro caso, los SLPPT no B (no relacionados con VEB) fueron más precoces que los B asociados a VEB (528). Otros virus como el citomegalovirus (CMV) o el virus de la hepatitis C se han visto implicados en el desarrollo de este trastorno pero con mucha menos intensidad (419, 420, 529). Dos de nuestros pacientes sufrieron una coinfección por CMV.

La incidencia varía con el tipo de trasplante y, como hemos dicho, es máxima tras el trasplante intestinal pediátrico, probablemente en relación como hemos dicho con la gran cantidad de tejido linfoide trasplantado y la intensa inmunosupresión utilizada en este tipo de trasplante. Dentro del trasplante intestinal también hay diferencias según el tipo de injerto trasplantado. La incidencia global en nuestro grupo (14%) es similar a los datos publicados,

pero la distribución por tipo de injerto es diferente. En nuestra serie encontramos una mayor incidencia en trasplantes intestinales aislados (6/23: 26%) y menor en multiviscerales (1/27: 3,7%). Ya hemos visto que aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, si muestra un riesgo aumentado de desarrollo de SLPPT en el grupo de trasplante intestinal aislado. La inclusión del bazo en el injerto no supuso cambios en el riesgo de SLLPT.

Estas diferencias no pueden explicarse por otros factores como el *régimen inmunosupresor* utilizado, ya que éste fue elegido en función del protocolo vigente en el momento del trasplante y no por el tipo de injerto. Es más, no encontramos diferencia significativa entre los diferentes protocolos de inmunosupresión utilizados. Ya hemos referido que se ha descrito una mayor asociación de SLPPT con el uso de anticuerpos anti-células T (Timoglobulina®). En nuestra serie no se encontró mayor incidencia en el grupo de pacientes que recibieron Timoglobulina como inducción ni en ninguno de los otros tipos de inmunosupresión.

Las *manifestaciones clínicas* son muy variables. La fiebre es el síntoma más frecuente, presente en todos los pacientes de nuestra serie. Aunque la afectación amigdalар y las adenopatías son muy frecuentes en niños, también puede afectarse el riñón, pulmón, médula ósea, etc. En nuestra serie el injerto estuvo afectado en 6 pacientes, provocando una disfunción del mismo, adenopatías en 4, afectación de amígdalas en otros 4 y el pulmón en otro paciente

Ya hemos mencionado la utilidad de la vigilancia de la replicación del VEB en el diagnóstico precoz del SLPPT. No hay consenso acerca de la frecuencia de esta determinación, aunque la mayor parte de los grupos que trabajan con adultos no realizan este control en ese grupo de edad. En cuanto a las series pediátricas no existen normas, aunque en general tienden a intensificarse en las primeras semanas/meses post-trasplante. En nuestro grupo, se realiza un control cada 2 semanas en el post-trasplante inmediato, pasando posteriormente a controles mensuales y cada tres meses tras el alta. Si la carga viral se incrementa la vigilancia se intensifica y se reinicia o incrementa la terapia antiviral, aunque no se ha demostrado un claro beneficio de estos fármacos en la profilaxis del SLPPT. En nuestros pacientes con PCR positiva, la carga viral osciló entre 16.800 y 376.000 copias/ml en el momento del diagnóstico.

Aunque no existen criterios unánimes para el *tratamiento*, si parece que la reducción en la inmunosupresión, en la medida de lo posible, es una medida generalmente aceptada. En todos nuestros pacientes se disminuyeron los niveles de inmunosupresión tras el diagnóstico. Hay que destacar que los pacientes con un linfoma T y un sarcoma histiocítico presentaban unos niveles de tacrolimus más altos porque se diagnosticaron en el día 15 y 30 post-trasplante respectivamente. Un riesgo de esta disminución en los niveles es el desarrollo de un rechazo celular agudo como ocurrió en uno de nuestros pacientes. También hay que destacar la circunstancia inversa, el incremento de riesgo en el desarrollo de un SLPPT al incrementar la inmunosupresión en el tratamiento de un rechazo celular agudo, como ocurrió en otro de nuestros pacientes, en el que el SLPPT fue un hallazgo en el examen de la pieza quirúrgica tras la trasplantectomía realizada por rechazo celular agudo grave refractario al tratamiento con gran carga inmunosupresora.

Cuando no hay respuesta a este descenso en la inmunosupresión o en estadios avanzados se utiliza rituximab (anti-CD20, expresado en células B) con buenas respuestas descritas (entre el 40-70%), aunque con frecuentes recaídas. En nuestra serie utilizamos rituximab en 4 pacientes, en tres de ellos combinado con cirugía (dos amigdalectomías y un explante). Todos ellos se encuentran vivos y libres de enfermedad, aunque en dos de ellos fue precisa la trasplantectomía. En cuanto a los tumores no B, en el linfoma T se utilizó quimioterapia, pero el paciente falleció. El sarcoma histiocítico, localizado exclusivamente en el injerto, se resecó al realizar la enterectomía. En este momento se encuentra retrasplantado y libre de enfermedad.

Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped tiene lugar cuando los linfocitos T transferidos por un órgano trasplantado inician una respuesta celular que ataca tejidos del receptor. Los órganos más frecuentemente afectados son piel, médula, hígado y tracto gastrointestinal. Como hemos indicado en repetidas ocasiones, el trasplante intestinal aporta una importante carga linfoide, por lo que la EICH es un trastorno relativamente frecuente, sólo superado en frecuencia por el trasplante de médula ósea. La incidencia estimada está entre el 5 y el 10% (444, 445, 530). En nuestra serie, la incidencia ha sido algo mayor (14%).

Se ha descrito una mayor incidencia en caso de trasplantes multiviscerales frente al intestinal aislado (445), pero este hecho no ha podido ser comprobado en nuestros pacientes, ya que, a pesar de una aparente mayor incidencia en este grupo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente en relación con el pequeño tamaño de la muestra. Si hemos observado una mayor incidencia en pacientes en cuyo injerto se incluyó el bazo, hecho descrito en otras series (336). También coincidimos con lo descrito en la literatura respecto a la nula influencia del régimen inmunosupresor utilizado (531).

Ya hemos referido que existen dos variedades de EICH: aguda y crónica. Inicialmente la diferencia se estableció en base al momento cronológico en que se presentaba (antes o después del día 100 postrasplante). Posteriormente se demostró la existencia de dos mecanismos etiopatogénicos implicados diferentes, de forma que en la forma aguda está más implicada la inmunidad celular del donante (linfocitos T) y en la crónica el mecanismo es mixto implicando tanto a linfocitos T como B del injerto. Las manifestaciones clínicas también son algo diferentes. En la forma aguda es frecuente la afectación cutánea en forma de exantema, digestiva con ulceración del tracto nativo, mucositis y disfunción hepática si el trasplante no incluye el hígado. En la crónica se afecta la piel, mucosa ocular, respiratoria (bronquiolitis obliterante) y sistema locomotor. No siempre es posible establecer una diferencia clara entre ambos cuadros.

Además del examen anatomopatológico, se ha postulado la determinación del quimerismo como herramienta diagnóstica y para monitorizar la respuesta a tratamiento. Se basa en la determinación cuantificada de las estirpes celulares correspondientes al receptor y al donante. Su utilidad es limitada ya que, por una parte, es preciso conocer el tipaje del donante y poder determinar el porcentaje de células con distintos HLA en sangre periférica. Por otra parte, no existe unanimidad en la correlación entre quimerismo y manifestaciones clínicas. En nuestro centro no se dispone de la técnica que permite hacer esta determinación. Sólo ha sido posible monitorizar este quimerismo en el caso de una paciente descrita en los resultados que presentó una EICH grave con alteraciones hematológicas muy intensas, debido a que el donante fue un varón. Con la determinación del cariotipo fue posible hacer esta monitorización. En nuestra paciente sí hubo una clara relación entre quimerismo y clínica. Lógicamente no pueden extraerse conclusiones de un caso aislado.

La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados, seguido del tracto gastrointestinal. Solo dos pacientes iniciaron el cuadro después del 100º día postrasplante. En nuestra serie, la piel fue con mucha diferencia el órgano más frecuentemente afectado (100%). Existen dos tipos de afectación cutánea: aguda como un exantema maculo-papular morbiliforme, a veces bulloso, y crónica o liquenoide. En nuestros pacientes la afectación fue aguda en todos, excepto en uno en que fue liquenoide (532). Este paciente presentó el cuadro 17 días después del recibir el trasplante y a pesar de ello desarrolló una manifestación cutánea crónica. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el exantema viral y el medicamentoso y, aunque el examen histológico juega un papel fundamental para identificar esta entidad, no siempre es fácil. El tratamiento, cuando la afectación no es muy grave, puede ser tópico con inmunosupresores como corticoide o tacrolimus.

El aparato digestivo es el segundo órgano en frecuencia de afectación por la EICH. En nuestro caso, dado que constituye el injerto, sólo es afectado parcialmente en la porción que conserva del tracto propio (esófago, estómago y colon residual) con lo que el papel de las manifestaciones digestivas es mucho menor. Dado que ninguno de nuestros pacientes afectados de EICH eran trasplantes intestinales aislados, no hubo afectación hepática en ninguno de ellos.

Otros órganos afectados en nuestra serie fueron los ojos (en tres casos) y el pulmón, siendo este último un signo de mal pronóstico, falleciendo los dos pacientes que presentaban esta complicación. Una paciente desarrolló, además de la afectación cutánea, una aplasia medular sin respuesta al tratamiento estándar de la EICH. No fue posible establecer si la aplasia medular fue manifestación de una EICH refractaria u otro tipo de trastorno inmune.

El tratamiento consiste en esteroides como primera línea. El índice de respuestas mantenidas en la literatura está en torno al 50% (533), lo que coincide con nuestros resultados, ya que en 6 de los 10 pacientes se obtuvo respuesta con esteroide y optimización de los niveles de tacrolimus como único tratamiento. Existen otras opciones terapéuticas para los casos refractarios de la EICH aguda que serían en segunda línea: la fotoaféresis, los anticuerpos anti-TNF, sirolimus, micofenolato, daclizumab o basiliximab (anti IL-2) y en tercera línea células madre mesenquimales, alemtuzumab, pentostatina, metotrexato y timoglobulina (534). En los casos de EICH crónica las alternativas serían fotoaféresis,

sirolimus, pentostatina, rituximab e imatinib y en tercera línea micofenolato (459). En nuestra serie hemos usado sirolimus, fotoaféresis, infliximab, basiliximab, timoglobulina y alemtuzumab, en un paciente en cada caso (algún paciente recibió varios de estos tratamientos) (ver tabla 53). Dos pacientes recibieron alefacept (antiCD2), con escasa experiencia en la literatura. De los dos pacientes, en uno se obtuvo respuesta mantenida y en otro una mejoría transitoria. Otros dos pacientes recibieron rituximab, con respuesta en uno de los pacientes.

El pronóstico de los pacientes que responden a esteroides es bueno, pero empeora notablemente en los casos refractarios, con mortalidad de hasta el 77% en algunas series (444). En nuestra serie, la mortalidad fue del 60%. Todos fallecieron en relación con complicaciones infecciosas, probablemente derivadas de la intensa inmunosupresión debida al tratamiento, aunque en dos de ellos la afectación respiratoria por la EICH, en forma de bronquiolitis obliterante, desempeñó un papel relevante.

Alteraciones hematológicas

Ya hemos referido que la anemia es la alteración hematológica más frecuente y tiene un origen multifactorial. Por una parte carencial por malabsorción, por otra sangrados imperceptibles, extracciones múltiples, etc. Existen, no obstante, otras anemias de características especiales como son la anemia microangiopática y la hemolítica. La primera es un cuadro de anemia hemolítica no inmune con formación de trombos en pequeños vasos y plaquetopenia. Los casos que afectan a receptores de órgano sólido suelen estar en relación con el uso de fármacos, aunque también se han descrito en relación con infecciones o rechazo. En nuestra serie no hemos observado ningún caso hasta la fecha de cierre de este trabajo. Nos centraremos, pues, en las alteraciones hematológicas inmunes (anemia hemolítica, plaquetopenias y aplasias).

Un total de siete pacientes de nuestra serie presentaron anemia hemolítica, lo que supone una incidencia del 9,8%. Está descrita una anemia aloinmune, debida a los linfocitos B del injerto, que tendría lugar en las primeras semanas post-trasplante, como una manifestación de EICH. Sólo dos de nuestros pacientes presentaron el cuadro de forma precoz, uno al mes y otro a los dos meses postrasplante. El resto debutaron entre los 6 y los

21 meses, comienzo más típico de la anemia autoinmune. Este tipo de anemia está producida por la formación de anticuerpos contra el hematíe, bien del tipo IgG (anticuerpos calientes) o de tipo IgM (anticuerpos fríos). En 4 pacientes de nuestra serie se detectaron anticuerpos calientes (IgG), en uno de tipo IgM y en dos de ambos tipos (ver Tabla 54). Tres pacientes asociaron plaquetopenia, los dos pacientes con anticuerpos mixtos y uno con anticuerpos IgG. Este último paciente fue el único en el que se pudieron identificar anticuerpos antiplaqueta. En todos nuestros pacientes se descartaron causas de anemia hemolítica secundaria, como infecciones víricas, síndrome linfoproliferativo, etc.

No se ha descrito mayor riesgo con ningún tipo de trasplante: intestinal aislado, hepatointestinal o multivisceral. Se ha referido la inclusión del bazo como posible factor de riesgo para el desarrollo de anemia hemolítica (336, 472). Este hecho se confirma en nuestra serie. De los siete pacientes, 4 tenían el bazo trasplantado (se trasplantaron un total de 10 bazos en la serie completa de 71 injertos), lo que supone una incidencia significativamente mayor en los pacientes con bazo trasplantado. Estos datos apoyan la hipótesis de que *la inclusión del bazo en el injerto constituye un factor de riesgo para el desarrollo de anemias hemolíticas*.

El tratamiento de primer nivel consiste en esteroides, utilizados en todos nuestros pacientes. Tradicionalmente se ha considerado que los pacientes con anticuerpos de tipo caliente tienen mejor pronóstico, describiéndose repuestas aproximadamente entre el 70-80% (470). No obstante, en nuestra serie, sólo un paciente del grupo de anticuerpos IgG positivos, respondió al tratamiento exclusivo con corticoides. Basándose en el éxito obtenido en el tratamiento de las púrpuras trombopénicas, se comenzó a utilizar gammaglobulina en otros trastornos autoinmunes, como la anemia hemolítica. Hay pocos estudios que avalen su utilidad y los existentes abarcan grupos muy heterogéneos. En el mayor estudio realizado se describe una eficacia en torno a un tercio de los afectos de anemia hemolítica secundaria a anticuerpos calientes (535). Por ello, habitualmente se recomienda como segunda opción tras tratamiento con esteroides (474). Los 6 pacientes en que no se observó respuesta mantenida con esteroides recibieron gammaglobulina IV, obteniendo respuesta en un paciente. Los esteroides van dirigidos a conseguir una inmunosupresión global y la gammaglobulina al bloqueo de los anticuerpos ya formados. No obstante, el papel de los

linfocitos B en el proceso es fundamental. El rituximab es un anticuerpo monoclonal que depleciona selectivamente los linfocitos B de la sangre, ganglios, folículos linfoides y médula, uniéndose al antígeno CD20 presente en las formas inmaduras de los linfocitos B. Hay que destacar que no afecta a las células plasmáticas, por lo que inicialmente la producción de anticuerpos continúa. Sus efectos son evidentes a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y se mantiene hasta los 6-13 meses posteriores a la última infusión (475). Se utilizó inicialmente en el tratamiento de linfomas no Hodgkin y de leucemias linfocíticas crónicas con un buen perfil de seguridad. Aunque ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de las anemias hemolíticas, son frecuentes las recaídas. En estos casos parece que el retratamiento con este fármaco puede ser útil (470). Está por determinar si es de utilidad el tratamiento de mantenimiento de la misma forma que en los linfomas. En nuestros pacientes, fue utilizado en los 5 trasplantados en que no se obtuvo respuesta ni con esteroides ni con gammaglobulina. De ellos, tres respondieron y dos precisaron otros tratamientos por falta de respuesta (plasmaféresis, esplenectomía del bazo trasplantado, alemtuzumab), todos ellos reservados para casos refractarios. Hay que resaltar que en 5 de nuestros pacientes se realizó conversión del tratamiento inmunosupresor (tacrolimus) a sirolimus sin observar complicaciones (472). Existen pocas publicaciones sobre el uso de sirolimus en trasplante intestinal, pero en ninguna de ellas se han observado efectos secundarios relevantes relacionados con su uso, en alguna de ellas incluso se ha utilizado como única terapia junto con esteroides (471). Esto parece convertir al sirolimus en una opción terapéutica segura en los trastornos inmunológicos del tipo de las anemias hemolíticas.

Otras alteraciones hematológicas observadas en nuestra serie son una plaquetopenia aislada en un paciente en el que no se pudo objetivar la existencia de anticuerpos anti-plaqueta, aunque presentó respuesta a la infusión de gammaglobulina, lo que parece indicar el origen inmune del proceso.

Otro paciente presentó anemia aplásica coincidiendo con una infección por parvovirus. Tampoco en este caso pudo evidenciarse alteración inmune, pero también ha presentado respuesta a la infusión de gammaglobulina, aunque con recaída posterior.

Por último, otra paciente presentó un cuadro de aplasia medular sin trastornos hematoinmunológicos analíticos ni respuesta a los tratamientos ensayados (esteroides,

timoglobulina, conversión a sirolimus), precisando trasplante de médula ósea. Esta paciente y otra con una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos IgG e IgM presentaban simultáneamente una enfermedad de injerto contra huésped de manifestación fundamentalmente cutánea. La asociación no fue estadísticamente significativa.

Todos estos trastornos ponen de manifiesto una alteración de la regulación inducida por el tratamiento inmunosupresor, fundamentalmente a nivel de las células T y la necesidad de un mayor conocimiento acerca de los mecanismos reguladores para poder actuar sobre ellos.

d. PÉRDIDAS/SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Ya hemos expuesto en los resultados que la *supervivencia media del injerto* en nuestra serie fue del 45,1%. La mayor parte de las pérdidas se producen en los primeros años postrasplante. De ellos, casi el 40% se pierden con supervivencia del paciente, esto es debido a que, aunque la diferencia de las pérdidas por tipos de trasplante no fue estadísticamente significativa, si observamos mayor frecuencia en la pérdida del injerto en el grupo de trasplantes intestinales aislados con una pérdida de casi el 74% de los injertos. Esto coincide con el resultado de algunas series (Lacaille F. Grupo de Necker Enfants Malades París. Comunicación Congreso ISBT 2013, Oxford. Datos no publicados). Dado que la mayoría de los injertos perdidos corresponden a este grupo, es lógica una alta supervivencia del paciente, al poder realizarse una enterectomía, entrando estos pacientes nuevamente en el programa de nutrición parenteral domiciliaria y en la lista de espera para retrasplante. En general, la mayor parte de las series refiere una mayor supervivencia del injerto combinado frente al intestinal aislado como muestra del efecto protector del hígado frente al rechazo (536, 537).

En algunas series se ha observado mayor supervivencia del injerto intestinal aislado frente al hepatointestinal al año y tres años, pero no a los 5 (538).

No hemos observado diferencias significativas en la supervivencia del injerto por protocolo de inmunosupresión aunque parece haber una mayor tendencia a la pérdida del injerto en el protocolo que incluye timoglobulina como inducción.

La causa más recuente de pérdida de injerto fue el rechazo agudo, seguida del SLPPT y el rechazo crónico.

e. RETRASPLANTE

El retrasplante intestinal va convirtiéndose en un hecho cada vez más frecuente al mejorar la supervivencia de los pacientes trasplantados, aunque manteniéndose la aparición de complicaciones como el rechazo agudo y crónico o el síndrome linfoproliferativo. Ya hemos referido que la incidencia de rechazo agudo se mantiene en niveles altos (entre el 40 y el 60%, según el tipo de injerto), el rechazo crónico en torno al 10% y el SLPPT entre el 10 y el 20%. Todas estas complicaciones con mayor o menor frecuencia pueden conducir a la muerte o a la pérdida del injerto. También se ha comentado el papel protector del hígado para el desarrollo de rechazo, tanto agudo como crónico.

En nuestra serie, 12 pacientes requirieron un segundo injerto y 3 de ellos un tercero (un paciente se encuentra en lista de espera para recibir el tercer injerto). Todos los pacientes retrasplantados, excepto uno, eran portadores de un injerto intestinal aislado. Para el retrasplante se realizaron 5 trasplantes intestinales aislados, 2 hepatointestinales y 5 multiviscerales. Se produjeron 3 fallecimientos (2 multiviscerales y un hepatointestinal) y 4 pérdidas de injerto, todas ellas de un trasplante intestinal aislado. Esto quiere decir que todos los retrasplantes intestinales, excepto uno (que precisó enterectomía parcial por rechazo y mantiene disfunción del injerto), se perdieron, pero ninguno de ellos falleció. Por otra parte, los pacientes en cuyo retrasplante se incluye el hígado (un total de 7), no pierden ningún injerto, pero se producen 3 fallecimientos en relación con sepsis, perforación gástrica con peritonitis y hemorragia cerebral. Estos resultados parecen indicar que sería preferible la inclusión del hígado en los injertos de los pacientes que precisan un retrasplante para disminuir la incidencia de rechazo, pero estos resultados no han podido ser verificados en otras series, donde observan una mayor supervivencia tanto del paciente como del injerto en los retrasplantes intestinales en adultos, pero esta diferencia no existe cuando se trata de niños (539). Además en nuestra serie la mortalidad fue mayor cuando se incluyó el hígado

(aunque los tres fallecimientos se produjeron por causas no directamente relacionadas con el tipo de injerto).

Respecto a la supervivencia del injerto en trasplantes, 5 de 12 (41.6%), frente a un primer injerto, 24 de 56 (42%), no hubo diferencias significativas.

Los tres pacientes que recibieron un tercer trasplante fue un injerto multivisceral. Los tres se encuentran vivos y con buena función del injerto con autonomía digestiva.

f. SUPERVIVENCIA

Como hemos reiterado, el tratamiento de elección ante un cuadro de fracaso intestinal es el abordaje multidisciplinar médico-quirúrgico orientado a intentar conseguir la adaptación, cuando esta es posible, o mantener las mejores condiciones posibles para el trasplante, minimizando el desarrollo de hepatopatía que afecta negativamente el pronóstico del paciente. Las indicaciones de trasplante están perfectamente definidas (197). La remisión precoz a unidades de referencia es fundamental para optimizar los efectos del trasplante, ya que los resultados son mejores si no hay una hepatopatía establecida, hecho que se confirma en nuestra serie y en otras series publicadas (540).

En la Tabla 44 se han expuesto los resultados de los grupos más importantes. Como puede observarse, la supervivencia del paciente al año oscila entre el 60 y el 80% y va disminuyendo hasta el 50 al 65% a los 5 años. Los resultados de nuestro grupo se encuentran dentro de estos márgenes, con una supervivencia al año del 76% y del 64,5% a los 5 años.

La causa más frecuente de fallecimiento es, tanto en nuestro grupo como en la casuística internacional, la infección. Algunas de ellas se producen en el curso de complicaciones inmunológicas como la EICH o la anemia hemolítica, que obligan a aumentar la inmunosupresión, que ya es basalmente muy potente en el trasplante intestinal.

Cuando hablamos de la mortalidad del paciente en relación a los tipos de injerto, los resultados son bastante homogéneos entre las diferentes series, con una mayor supervivencia de los pacientes portadores de un trasplante intestinal aislado, dado que permite la enterectomía en caso de fracaso del injerto (Tabla 58). Llama la atención una alta

supervivencia del paciente en nuestra serie cuando se compara con las series estadounidenses y mundiales.

Tabla 58. Resultados comparativos de la supervivencia a los 5 años del paciente por tipo de injerto

PROGRAMA	INT AISLADO	MV+HI
GLOBAL EEUU (538)	65%	51,4%
GLOBAL MUNDIAL *	65 %	50 %
H. LA PAZ. MADRID	91%	55%

*Datos no publicados del Registro Internacional 2011.

INT AISLADO: trasplante intestinal aislado

MV+HI: multivisceral+hepatointestinal.

Varias publicaciones establecen como factor pronóstico el estado pre-trasplante. Fishbein et al observaron en su revisión mejores resultados en los pacientes que procedían de su domicilio en el momento del trasplante (541). Este hecho se confirma en el estudio del Registro Internacional (194). En nuestra serie no se ha analizado la procedencia del paciente en el momento del trasplante, pero sí el estado pretrasplante, basándose en la existencia de signos de hepatopatía (coagulopatía, trombopenia, hiperesplenismo) y malnutrición. Al analizar la supervivencia en relación al estado pretrasplante se observa una asociación estadísticamente significativa, de forma que en el grupo de pacientes con mejor estado al trasplante se obtienen mejores resultados. Este hecho puede influir indirectamente en los resultados por tipo de injerto, ya que los pacientes con peor estado pretrasplante son los que tienen hepatopatía más avanzada y reciben con mayor frecuencia un injerto hepatointestinal o multivisceral. Como hemos mencionado, es en este grupo donde la mortalidad es mayor. Es posible que el mal estado con el que llegan estos pacientes al trasplante sea un factor de confusión respecto a los resultados por tipo de injerto. Nuevamente se demuestra la

importancia de una rápida remisión al centro de referencia para ser incluido como receptor en la lista tan pronto como el procedimiento esté indicado.

Además de la procedencia, otros tres aspectos han resultado factores pronósticos en la supervivencia del paciente sometido a trasplante: el uso de anticuerpos monoclonales como inductores en el protocolo de inmunosupresión, la experiencia del centro (mejor a partir de 10 trasplantes) y la edad. No parece haber importantes diferencias de resultados en las publicaciones sobre los diversos regímenes de inducción. En la serie del Registro de 2003 parece haber una leve mejor supervivencia cuando la inducción se realiza con timoglobulina, pero este hecho no se demuestra en otras series, incluida la nuestra.

Respecto a la experiencia, en contra de lo publicado, no ha sido posible demostrar diferencias significativas en los resultados de nuestro programa dividiéndolo en dos periodos: 1999-2005 y 2006-2012. Los fallecimientos del primer periodo (12 de 25; 48%) frente a los del segundo (11 de 46; 24%) no mostraron diferencias estadísticamente significativas, a pesar de unos resultados aparentemente peores en el primer periodo. Si se pudo apreciar un peor estado pretrasplante en los pacientes del primer periodo, en relación probablemente con la mejoría en los cuidados, basados en la experiencia del programa de nutrición parenteral domiciliaria. Este hecho junto con la mejora en los cuidados postrasplante inmediato podría explicar esta diferencia.

Tampoco ha sido posible establecer una relación pronóstica entre la edad y la supervivencia, aunque sí con un factor indirectamente relacionado con la edad y del que no hay datos publicados. En nuestra serie, el uso de malla para el cierre constituye un marcador de mal pronóstico. Dado que la malla se utiliza cuando existe una gran discordancia entre el tamaño del injerto y la cavidad abdominal del receptor, este hecho se produce con mayor frecuencia en los pacientes de menor edad, lo que puede influir en los resultados de este grupo de edad.

Por último hay que hacer referencia al papel del bazo en la supervivencia del paciente. Existen publicaciones acerca del efecto de incluir el bazo en trasplantes multiviscerales (336). En esta serie se compara un grupo de pacientes que reciben un injerto multivisceral que incluye el bazo frente a otro que queda asplénico por recibir el mismo tipo de injerto, pero sin bazo. En esta serie se mostró un menor riesgo de rechazo en el grupo

que recibe el bazo, pero no se apreciaron diferencias significativas en otras complicaciones como la infección, la EICH o la supervivencia. Ya hemos visto en nuestra serie el efecto de la inclusión del bazo en el injerto sobre la EICH, incrementando la incidencia de esta complicación cuando se trasplanta este órgano. Nuestros pacientes han sido divididos en tres grupos, ya que además de los pacientes a los que se trasplantó el bazo y los que quedan asplénicos, hemos incluido los que mantienen su bazo por ser trasplantes intestinales aislados o porque, a pesar de ser multiviscerales, se ha podido preservar el bazo nativo mediante técnicas quirúrgicas recientes (499). En nuestro grupo no hubo diferencia de supervivencia entre los pacientes con bazo trasplantado y sin bazo, pero sí la hubo a favor de los pacientes que conservaron el bazo propio. No es posible asegurar que el conservar el bazo sea responsable de este posible aumento en la supervivencia, dado que la mayoría de los que conservan el bazo propio son trasplantes intestinales aislados (22 de 27) y es en ese grupo donde la supervivencia del paciente es mayor. Sería necesario realizar este estudio comparando trasplantes multiviscerales (27 pacientes) con bazo injertado (8), sin bazo (15) y con bazo propio (4), pero este último grupo es demasiado pequeño para que los resultados sean significativos.

Merece la pena destacar que una parte importante de los fallecimientos se producen en los primeros meses postrasplante. En concreto, en los 2 primeros meses fallecen 10 de los 23 fallecimientos totales y en los siguientes 10 meses, 7 más. De tal forma que la mortalidad en el primer año es del 24% (17 de 71) y sólo 6 pacientes de 23 fallecen a partir del año. Esta alta mortalidad en el periodo inicial probablemente sea secundaria al mal estado con el que algunos pacientes llegan al trasplante. La causa más frecuente de fallecimiento en este periodo es la infección. Posteriormente cobran importancia complicaciones como el rechazo, el SLPPT, la EICH o alteraciones hematológicas. Estas complicaciones son, con frecuencia, causa de muerte directa o indirectamente (por aumento de inmunosupresión, y por tanto, incremento de riesgo de infección).

g. CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida de los pacientes portadores de trasplante intestinal ha ganado mayor importancia a medida que la supervivencia ha ido aumentando. Hay pocos estudios

pediátricos que evalúen la calidad de vida en el receptor de trasplante intestinal y además la ausencia de cuestionarios específicos de esta edad y patología motiva que los resultados deban ser interpretados con precaución. Por otra parte, hay que tener en cuenta que los pacientes trasplantados proceden de un periodo pre-trasplante más o menos prolongado donde la calidad de vida ya se vio mermada, debido a un mayor o menor tiempo de espera con ingresos frecuentes y/o prolongados. Parten, por ello, de un punto de comparación que no es un estado de salud completo. Además, en muchos casos, dado que se trata de patología neonatal, no conciben la calidad de vida como lo hace una persona sana. Hay que añadir que en el caso de los más pequeños, la medida de calidad se hace indirectamente a través de sus cuidadores, lo que puede influir en los resultados. Los cuestionarios valoran las diferentes esferas de la vida del enfermo: bienestar físico, emocional, autoestima, dimensión cognitiva, social, familiar, etc. En general, tanto en los escasos estudios publicados (489, 493, 542) como en nuestra experiencia la calidad de vida de los pacientes que han recibido un trasplante intestinal está muy próxima a la de la población general, estando relacionados estos buenos resultados fundamentalmente con la consecución de la autonomía digestiva, con el abandono de la nutrición parenteral y las limitaciones que supone su uso. Además esta autonomía contribuye al alejamiento de la percepción de enfermedad crónica.

No obstante, existen factores escasamente valorados en estos estudios, como el hecho de una gran prevalencia de la aversión a la ingesta oral y otros trastornos del comportamiento alimentario que son extraordinariamente frecuentes, sobre todo en los pacientes más pequeños. También se ha observado una mayor prevalencia de enfermedades neuropsiquiátricas como el autismo, retraso psicomotor, trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad y sordera (489), todas ellas más frecuentes en este grupo de enfermos que en la población general, probablemente en relación con procesos de atrofia cerebral, insuficiencia vascular por microembolismos sépticos, déficit de micronutrientes, toxicidad de elementos traza, encefalopatía inducida por insuficiencia hepática, etc.

VI. CONCLUSIONES

1. La causa más frecuente de fracaso intestinal fue el **síndrome de intestino corto** en relación con patología neonatal. La enterocolitis necrosante fue la etiología prevalente dentro de este grupo. La segunda causa en frecuencia fueron los trastornos motores.
2. Más de un tercio de los pacientes remitidos presentaban una hepatopatía moderada o grave y un 15% oclusión de 2 o más accesos venosos. Esto indica que la remisión se hizo en un **momento tardío**. Hay que añadir que casi la mitad presentaban malnutrición moderada-severa, una tercera parte sepsis por catéter de repetición y muchos de ellos numerosas cirugías abdominales previas. Todas estas condiciones explicaban el **mal estado general** en el momento de la valoración en un gran número de pacientes.
3. La mitad de los pacientes evaluados fueron incluidos en el **programa de nutrición parenteral domiciliaria**. Una cuarta parte de ellos consiguió la adaptación sin trasplante, otra falleció (algunos de ellos tras recibir trasplante) y otra cuarta parte se encuentra aún en el programa. Un 40% fue trasplantado. Más de la mitad de los pacientes estuvieron en el programa más de un año.
4. Casi la mitad de los pacientes remitidos para valoración alcanzan la **autonomía digestiva sin trasplante**. Un 5% de los pacientes valorados no son incluidos en lista por contraindicación del trasplante. La mayoría de ellos por daño neurológico grave. Casi un 20% fallecen en lista de espera. .
5. El 28 % de los pacientes evaluados fueron **trasplantados**. La indicación más frecuente, con diferencia, fue el síndrome de intestino corto. La distribución por tipo de trasplante fue 38% multivisceral, 32% intestinal aislado y 28% hepatointestinal.
6. La complicación más frecuente tras el trasplante fue la **infección**. Más del 40% sufrieron infección por VEB y un 20% por CMV. La infección intestinal por norovirus constituyó una complicación frecuente, prolongada y potencialmente grave.

7. Un 27% de los pacientes trasplantados presentaron **rechazo celular agudo**. Fue menos frecuente cuando el hígado se incluyó en el injerto. Un 5,5% desarrolló **rechazo crónico**, en todos se trataba de trasplantes intestinales aislados.
8. Un 14% desarrollaron un **síndrome linfoproliferativo postrasplante** de forma frecuentemente precoz (primer año postrasplante), que se relacionó significativamente con infección activa por VEB.
9. Otro 14% sufrieron una **enfermedad de injerto contra huésped** con carácter muy precoz en la mayoría de los casos (primeros dos meses). La inclusión del bazo y del hígado en el injerto constituyeron dos factores de riesgo independientes.
10. Así mismo otro 14% presentó **alteraciones hematológicas**. La más frecuente fue la anemia hemolítica autoinmune con o sin trombopenia asociada. La inclusión del bazo supuso un aumento muy significativo del riesgo para esta complicación.
11. La **supervivencia del injerto** fue del 45%. La mayoría de las pérdidas se produjeron por fallecimiento del receptor. Se perdieron más injertos intestinales, aunque la diferencia no fue significativa. Tampoco hubo diferencias en relación al protocolo de inmunosupresión utilizado.
12. Un 20% de los trasplantes fueron **retrasplantes** en pacientes que previamente habían recibido injertos intestinales aislados, excepto en un caso. La causa más frecuente de pérdida del injerto previo fue el rechazo celular agudo.
13. La **supervivencia global del paciente** fue del 67,6%. La mayoría de los fallecimientos se produjo en el primer año postrasplante. La causa de muerte más frecuente fue la infección. La supervivencia fue mayor cuando no se incluyó el hígado en el injerto y se preservó el bazo del receptor. El mal estado al trasplante y la necesidad de cierre con malla fueron factores de riesgo de mortalidad.

14. No se han observado diferencias significativas en la **calidad de vida** de los pacientes trasplantados respecto a la población general.

15. ***En resumen, el trasplante intestinal es una alternativa terapéutica razonable en niños con fracaso intestinal permanente, en los que ha fracasado la nutrición parenteral. No obstante, la morbi-mortalidad se mantiene elevada.***

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fleming CR RM. Intestinal failure. In: Hill GL, editor. Nutrition and surgical patients. New York: Churchill Livingstone; 1981. p. 219-35.
2. Mughal M, Irving M. Home parenteral nutrition in the united kingdom and ireland. *Lancet*. 1986 Aug 16;2(8503):383-7.
3. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group, Van Gossum A, Bakker H, De Francesco A, Ladefoged K, Leon-Sanz M, et al. Home parenteral nutrition in adults: A multicentre survey in europe in 1993. *Clin Nutr*. 1996 Apr;15(2):53-9.
4. Van Gossum A, Colomb V, Hebutterne X, et al. Home parenteral nutrition (HPN) in children: A multicentre study in europe in 1997 (abstr). *Clin Nutr*. 1998(17):42.
5. Van Gossum A, Vahedi K, Abdel-Malik, Staun M, Pertkiewicz M, Shaffer J, et al. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: Results of a european multicentre survey. *Clin Nutr*. 2001 Jun;20(3):205-10.
6. Sudan D, DiBaise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg*. 2005 Feb;9(2):165,76; discussion 176-7.
7. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Mar;38(3):250-69.
8. Bines JE. Intestinal failure: A new era in clinical management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;24 Suppl 3:S86-92.
9. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: Consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;4(1):6-10.
10. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Dec;17(6):879-93.

11. Jeejeebhoy KN. Therapy of the short-gut syndrome. *Lancet*. 1983 Jun 25;1(8339):1427-30.
12. Flint JM. The effect of extensive resections of the small intestine. 1912; **23**: 127–44. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1912;23:127-44.
13. Nightingale J, Woodward JM, Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006 Aug;55 Suppl 4:iv1-12.
14. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud J, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999 11;117(5):1043-50.
15. Hounnou G, Destrieux C, Desme J, Bertrand P, Velut S. Anatomical study of the length of the human intestine. *Surg Radiol Anat*. 2002 Dec;24(5):290-4.
16. Struijs MC, Diamond IR, de Silva N, Wales PW. Establishing norms for intestinal length in children. *J Pediatr Surg*. 2009 May;44(5):933-8.
17. Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G, Sjoval J. Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Invest*. 1957 Oct;36(10):1521-36.
18. Fordtran JS, Rector FC, Jr, Ewton MF, Soter N, Kinney J. Permeability characteristics of the human small intestine. *J Clin Invest*. 1965 Dec;44(12):1935-44.
19. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Permeability characteristics of human jejunum, ileum, proximal colon and distal colon: Results of potential difference measurements and unidirectional fluxes. *Gastroenterology*. 1982 Oct;83(4):844-50.
20. Levitan R, Goulston K. Water and electrolyte content of human ileostomy fluid after d-aldosterone administration. *Gastroenterology*. 1967 Mar;52(3):510-2.

21. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. peptide YY may be the 'colonic brake' to gastric emptying. *Gut*. 1996 Aug;39(2):267-72.
22. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC, et al. The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut*. 1984 Apr;25(4):365-74.
23. Fich A, Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, Brown ML, Haddad AC, et al. Ileocolonic transit does not change after right hemicolectomy. *Gastroenterology*. 1992 Sep;103(3):794-9.
24. Debonigie JC, Phillips SF. Capacity of the human colon to absorb fluid. *Gastroenterology*. 1978 Apr;74(4):698-703.
25. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E, et al. Fat-induced ileal brake in humans: A dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology*. 1993 Sep;105(3):733-9.
26. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:257-71.
27. Jorgensen JR, Fitch MD, Mortensen PB, Fleming SE. In vivo absorption of medium-chain fatty acids by the rat colon exceeds that of short-chain fatty acids. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1152-61.
28. Ohkohchi N, Andoh T, Izumi U, Igarashi Y, Ohi R. Disorder of bile acid metabolism in children with short bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 1997 Aug;32(4):472-9.
29. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S5-S15.
30. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, Morris GP, Walker ER, Mather SJ, et al. Disturbed gastric emptying in the short bowel syndrome. evidence for a 'colonic brake'. *Gut*. 1993 Sep;34(9):1171-6.

31. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):1111-34.
32. Misiakos EP, Macheras A, Kapetanakis T, Liakakos T. Short bowel syndrome: Current medical and surgical trends. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Jan;41(1):5-18.
33. Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol*. 2001 Dec;7(6):741-51.
34. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing MJ. Oral salt supplements to compensate for jejunostomy losses: Comparison of sodium chloride capsules, glucose electrolyte solution, and glucose polymer electrolyte solution. *Gut*. 1992 Jun;33(6):759-61.
35. Atia AN, Buchman AL. Oral rehydration solutions in non-cholera diarrhea: A review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct;104(10):2596,604; quiz 2605.
36. Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: Avoidance of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S60-6.
37. Allard JP, Jeejeebhoy KN. Nutritional support and therapy in the short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989 Sep;18(3):589-601.
38. Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology*. 1997 Nov;113(5):1767-78.
39. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: Part 1. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1386-95.
40. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut*. 1992 Nov;33(11):1493-7.

41. Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD. Adaptation in short-bowel syndrome: Reassessing old limits. *J Pediatr Surg*. 1993 Aug;28(8):1069-71.
42. Thompson JS, Ferguson DC. Effect of the distal remnant on ileal adaptation. *J Gastrointest Surg*. 2000 Jul-Aug;4(4):430-4.
43. Dowling RH, Booth CC. Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. *Clin Sci*. 1967 Feb;32(1):139-49.
44. Altmann GG. Influence of bile and pancreatic secretions on the size of the intestinal villi in the rat. *Am J Anat*. 1971 Oct;132(2):167-77.
45. Helmrath MA, Fong JJ, Dekaney CM, Henning SJ. Rapid expansion of intestinal secretory lineages following a massive small bowel resection in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Jan;292(1):G215-22.
46. Levin MS, Rubin DC. Intestinal adaptation. the biology of the intestinal response to resection and disease. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure. Diagnosis, Management and Transplantation*. 1^a ed ed. Oxford, UK.: Blackwell Publishing; 2008. p. 45.
47. Que FG, Gores GJ. Cell death by apoptosis: Basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1238-43.
48. Luk GD, Baylin SB. Inhibition of intestinal epithelial DNA synthesis and adaptive hyperplasia after jejunectomy in the rat by suppression of polyamine biosynthesis. *J Clin Invest*. 1984 Sep;74(3):698-704.
49. Sukhotnik I, Coran AG, Kramer A, Shiloni E, Mogilner JG. Advances in short bowel syndrome: An updated review. *Pediatr Surg Int*. 2005 Dec;21(12):947-53.
50. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut*. 2000 Sep;47(3):370-6.

51. Kotler DP, Levine GM, Shiau YF. Effects of luminal nutrition and metabolic status on in vivo glucose absorption. *Am J Physiol*. 1981 Jun;240(6):G432-6.
52. Guedon C, Schmitz J, Lerebours E, Metayer J, Audran E, Hemet J, et al. Decreased brush border hydrolase activities without gross morphologic changes in human intestinal mucosa after prolonged total parenteral nutrition of adults. *Gastroenterology*. 1986 Feb;90(2):373-8.
53. Grimble GK, Rees RG, Keohane PP, Cartwright T, Desreumaux M, Silk DB. Effect of peptide chain length on absorption of egg protein hydrolysates in the normal human jejunum. *Gastroenterology*. 1987 Jan;92(1):136-42.
54. Silk DB, Fairclough PD, Clark ML, Hegarty JE, Marrs TC, Addison JM, et al. Use of a peptide rather than free amino acid nitrogen source in chemically defined "elemental" diets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1980 Nov-Dec;4(6):548-53.
55. Bines J, Francis D, Hill D. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: Impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Feb;26(2):123-8.
56. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr*. 2001 Jul;139(1):27-33.
57. Cosnes J, Evard D, Beaugerie L, Gendre JP, Le Quintrec Y. Improvement in protein absorption with a small-peptide-based diet in patients with high jejunostomy. *Nutrition*. 1992 Nov-Dec;8(6):406-11.
58. Jeppesen PB, Mortensen PB. The influence of a preserved colon on the absorption of medium chain fat in patients with small bowel resection. *Gut*. 1998 Oct;43(4):478-83.
59. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet*. 1994 Feb 12;343(8894):373-6.

60. Windmueller HG, Spaeth AE. Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for postabsorptive rat small intestine. *J Biol Chem*. 1978 Jan 10;253(1):69-76.
61. Guarino A, Canani RB, Iafusco M, Casola A, Russo R, Rubino A. In vivo and in vitro effects of human growth hormone on rat intestinal ion transport. *Pediatr Res*. 1995 May;37(5):576-80.
62. Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom TV, Ziegler TR, Wilmore DW. Growth hormone, glutamine, and a modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995 Jul-Aug;19(4):296-302.
63. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, Oenning LV, Burton DD, Sebo TJ, et al. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: A randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1074-81.
64. Beaugerie L, Carbonnel F, Heeketsweiler B, Dechelotte P, Gendre JP, Cosnes J. Effects of an isotonic oral rehydration solution, enriched with glutamine, on fluid and sodium absorption in patients with a short-bowel. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Aug;11(4):741-6.
65. Szkudlarek J, Jeppesen PB, Mortensen PB. Effect of high dose growth hormone with glutamine and no change in diet on intestinal absorption in short bowel patients: A randomised, double blind, crossover, placebo controlled study. *Gut*. 2000 Aug;47(2):199-205.
66. Scolapio JS. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on body composition in short bowel syndrome: A randomized, controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999 Nov-Dec;23(6):309,12; discussion 312-3.
67. Sax HC. Specific nutrients in intestinal failure: One size fits no one. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S91-2.
68. Ksiazek J, Pien M, Kierkus J, Lyszkowska M. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Nov;35(5):615-8.

69. Benhamou PH, Canarelli JP, Richard S, Cordonnier C, Postel JP, Grenier E, et al. Human recombinant growth hormone increases small bowel lengthening after massive small bowel resection in piglets. *J Pediatr Surg*. 1997 Sep;32(9):1332-6.
70. Gu Y, Wu ZH, Xie JX, Jin DY, Zhuo HC. Effects of growth hormone (rhGH) and glutamine supplemented parenteral nutrition on intestinal adaptation in short bowel rats. *Clin Nutr*. 2001 Apr;20(2):159-66.
71. Ladd AP, Grosfeld JL, Pescovitz OH, Johnson NB. The effect of growth hormone supplementation on late nutritional independence in pediatric patients with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2005 Feb;40(2):442-5.
72. Messing B, Blethen S, Dibaise JK, Matarese LE, Steiger E. Treatment of adult short bowel syndrome with recombinant human growth hormone: A review of clinical studies. *J Clin Gastroenterol*. 2006 May-Jun;40 Suppl 2:S75-84.
73. Peretti N, Loras-Duclaux I, Kassai B, Restier-Miron L, Guimber D, Gottrand F, et al. Growth hormone to improve short bowel syndrome intestinal autonomy: A pediatric randomized open-label clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Nov;35(6):723-31.
74. Ellegard L, Bosaeus I, Nordgren S, Bengtsson BA. Low-dose recombinant human growth hormone increases body weight and lean body mass in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg*. 1997 Jan;225(1):88-96.
75. Seguy D, Vahedi K, Kapel N, Souberbielle JC, Messing B. Low-dose growth hormone in adult home parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome patients: A positive study. *Gastroenterology*. 2003 Feb;124(2):293-302.
76. Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;6:CD006321.
77. Woodward JN, Tappenden KA. The role of humoral factors in intestinal adaptation. In: A.N. Langnas, O. Goulet, E.M.M. Quigley and K. A. Tappenden, editor. *Intestinal Failure*:

Diagnosis, Management and Transplantation. 1^a ed ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. p. 223-8.

78. Brubaker PL. The glucagon-like peptides: Pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jul;1070:10-26.

79. Schmidt T, Pfeiffer A, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Kaess H. Effect of intestinal resection on human small bowel motility. *Gut.* 1996 Jun;38(6):859-63.

80. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 18;143(8):559-69.

81. Kunkel D, Basseri B, Low K, Lezcano S, Soffer EE, Conklin JL, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Aug;23(8):739-e328.

82. Chance WT, Foley-Nelson T, Thomas I, Balasubramaniam A. Prevention of parenteral nutrition-induced gut hypoplasia by coinfusion of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol.* 1997 Aug;273(2 Pt 1):G559-63.

83. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Jul 23;93(15):7911-6.

84. Brubaker PL, Izzo A, Hill M, Drucker DJ. Intestinal function in mice with small bowel growth induced by glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol.* 1997 Jun;272(6 Pt 1):E1050-8.

85. Tsai CH, Hill M, Asa SL, Brubaker PL, Drucker DJ. Intestinal growth-promoting properties of glucagon-like peptide-2 in mice. *Am J Physiol.* 1997 Jul;273(1 Pt 1):E77-84.

86. Meier JJ, Nauck MA, Pott A, Heinze K, Goetze O, Bulut K, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology.* 2006 Jan;130(1):44-54.

87. Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits centrally induced antral motility in pigs. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Aug;33(8):828-32.
88. Deniz M, Bozkurt A, Kurtel H. Mediators of glucagon-like peptide 2-induced blood flow: Responses in different vascular sites. *Regul Pept*. 2007 Jul 5;142(1-2):7-15.
89. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):806-15.
90. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut*. 2005 Sep;54(9):1224-31.
91. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011 Feb 11.
92. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 May;5(3):159-71.
93. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Sorensen HA, Graff J, et al. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Apr;37(4):392-8.
94. Gottschalck IB, Jeppesen PB, Hartmann B, Holst JJ, Henriksen DB. Effects of treatment with glucagon-like peptide-2 on bone resorption in colectomized patients with distal ileostomy or jejunostomy and short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(11):1304-10.
95. Jeppesen PB, Lund P, Gottschalck IB, Nielsen HB, Holst JJ, Mortensen J, et al. Short bowel patients treated for two years with glucagon-like peptide 2: Effects on intestinal morphology and absorption, renal function, bone and body composition, and muscle function. *Gastroenterol Res Pract*. 2009;2009:616054.

96. Ivory CP, Wallace LE, McCafferty DM, Sigalet DL. Interleukin-10-independent anti-inflammatory actions of glucagon-like peptide 2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Dec;295(6):G1202-10.
97. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJ, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012 Sep 11.
98. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;11(7):815,23.e1-3.
99. Helmrath MA, Shin CE, Erwin CR, Warner BW. The EGF\EGF-receptor axis modulates enterocyte apoptosis during intestinal adaptation. *J Surg Res*. 1998 Jun;77(1):17-22.
100. McMellen ME, Wakeman D, Longshore SW, McDuffie LA, Warner BW. Growth factors: Possible roles for clinical management of the short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2010 Feb;19(1):35-43.
101. Sigalet DL, Martin GR, Butzner JD, Buret A, Meddings JB. A pilot study of the use of epidermal growth factor in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2005 May;40(5):763-8.
102. Falcone RA,Jr, Stern LE, Kemp CJ, Erwin CR, Warner BW. Intestinal adaptation occurs independent of transforming growth factor-alpha. *J Pediatr Surg*. 2000 Feb;35(2):365-70.
103. Yang H, Wildhaber BE, Teitelbaum DH. 2003 harry M. vars research award. keratinocyte growth factor improves epithelial function after massive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003 May-Jun;27(3):198,206; discussion 206-7.
104. Schwartz MZ, Kato Y, Yu D, Lukish JR. Growth-factor enhancement of compromised gut function following massive small-bowel resection. *Pediatr Surg Int*. 2000;16(3):174-5.

105. Howarth GS, Shoubridge CA. Enhancement of intestinal growth and repair by growth factors. *Curr Opin Pharmacol*. 2001 Dec;1(6):568-74.
106. Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, Henry K, Dowling RH. Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut*. 1971 Oct;12(10):773-82.
107. Gregor M, Stallmach A, Menge H, Riecken EO. The role of gut-glucagon-like immunoreactants in the control of gastrointestinal epithelial cell renewal. *Digestion*. 1990;46 Suppl 2:59-65.
108. Weser E, Bell D, Tawil T. Effects of octapeptide-cholecystokinin, secretin, and glucagon on intestinal mucosal growth in parenterally nourished rats. *Dig Dis Sci*. 1981 May;26(5):409-16.
109. Johnson LR, Lichtenberger LM, Copeland EM, Dudrick SJ, Castro GA. Action of gastrin on gastrointestinal structure and function. *Gastroenterology*. 1975 May;68(5 Pt 1):1184-92.
110. Evers BM, Izukura M, Chung DH, Parekh D, Yoshinaga K, Greeley GH, Jr, et al. Neurotensin stimulates growth of colonic mucosa in young and aged rats. *Gastroenterology*. 1992 Jul;103(1):86-91.
111. Pearson PY, O'Connor DM, Schwartz MZ. Novel effect of leptin on small intestine adaptation. *J Surg Res*. 2001 May 15;97(2):192-5.
112. Pawlikowski M. Are prostaglandins involved in the mitogenic actions of hormones? *Exp Clin Endocrinol*. 1983 May;81(3):233-8.
113. Vanderhoof JA, Park JH, Grandjean CJ. Reduced mucosal prostaglandin synthesis after massive small bowel resection. *Am J Physiol*. 1988 Mar;254(3 Pt 1):G373-7.
114. Bamba T, Vaja S, Murphy GM, Dowling RH. Role of polyamines in the early adaptive response to jejunectomy in the rat: Effect of DFMO on the ileal villus:Crypt axis. *Digestion*. 1990;46 Suppl 2:410-23.

115. Rokkas T, Vaja S, Murphy GM, Dowling RH. Aminoguanidine blocks intestinal diamine oxidase (DAO) activity and enhances the intestinal adaptive response to resection in the rat. *Digestion*. 1990;46 Suppl 2:447-57.
116. Conly JM, Stein K, Worobetz L, Rutledge-Harding S. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol*. 1994 Jun;89(6):915-23.
117. Jeppesen PB, Staun M, Tjellesen L, Mortensen PB. Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium, and macronutrients in patients with intestinal resection. *Gut*. 1998 Dec;43(6):763-9.
118. Cooper JC, Williams NS, King RF, Barker MC. Effects of a long-acting somatostatin analogue in patients with severe ileostomy diarrhoea. *Br J Surg*. 1986 Feb;73(2):128-31.
119. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: Part 2. *Am J Gastroenterol*. 2004 Sep;99(9):1823-32.
120. Heydorn S, Jeppesen PB, Mortensen PB. Bile acid replacement therapy with cholylsarcosine for short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Aug;34(8):818-23.
121. Gruy-Kapral C, Little KH, Fordtran JS, Meziere TL, Hagey LR, Hofmann AF. Conjugated bile acid replacement therapy for short-bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999 Jan;116(1):15-21.
122. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: Roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S78-90.
123. Cole CR, Frem JC, Schmotzer B, Gewirtz AT, Meddings JB, Gold BD, et al. The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: Relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr*. 2010 Feb 18.

124. Lee TK, Heeckt P, Smith SD, Lee KK, Rowe MI, Schraut WH. Postoperative selective bowel decontamination prevents gram-negative bacterial translocation in small-bowel graft recipients. *J Surg Res*. 1995 May;58(5):496-502.
125. Biffi R, Privitera G, Matinato C, Pozzi S, Marzona L, De Rai P, et al. Parenteral antibiotics and selective intestinal decontamination do not prevent enteric bacterial overgrowth or translocation observed in a swine model of small bowel transplantation. *J Surg Res*. 1995 Apr;58(4):391-4.
126. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):520-8.
127. Jijon H, Backer J, Diaz H, Yeung H, Thiel D, McKaigney C, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1358-73.
128. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut*. 2003 Jul;52(7):975-80.
129. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001 Sep;121(3):580-91.
130. Akhtar M, Watson JL, Nazli A, McKay DM. Bacterial DNA evokes epithelial IL-8 production by a MAPK-dependent, NF-kappaB-independent pathway. *FASEB J*. 2003 Jul;17(10):1319-21.
131. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive escherichia coli (EIEC). *Gut*. 2003 Jul;52(7):988-97.
132. Reddy VS, Patole SK, Rao S. Role of probiotics in short bowel syndrome in infants and children--a systematic review. *Nutrients*. 2013 Mar 5;5(3):679-99.

133. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar JL, Boxhill C, Carroll HJ. D-lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *N Engl J Med*. 1979 Aug 2;301(5):249-52.
134. Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract*. 2005 Dec;20(6):634-45.
135. Hudson M, Pocknee R, Mowat NA. D-lactic acidosis in short bowel syndrome--an examination of possible mechanisms. *Q J Med*. 1990 Feb;74(274):157-63.
136. Nightingale JM. Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Dec;17(6):907-29.
137. Bolondi L, Gaiani S, Testa S, Labo G. Gall bladder sludge formation during prolonged fasting after gastrointestinal tract surgery. *Gut*. 1985 Jul;26(7):734-8.
138. Messing B, Bories C, Kunstlinger F, Bernier JJ. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology*. 1983 May;84(5 Pt 1):1012-9.
139. Rubin M, Halpern Z, Charach G, Dvir A, Antebi E, Gilat T, et al. Effect of lipid infusion on bile composition and lithogenicity in patients without cholesterol gall stones. *Gut*. 1992 Oct;33(10):1400-3.
140. Wu ZS, Yu L, Lin YJ, Jun ZJ, Min WS, Jun Y, et al. Rapid intravenous administration of amino acids prevents biliary sludge induced by total parenteral nutrition in humans. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(5):504-9.
141. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1990 Jan;170(1):25-31.
142. O'Donnell LJ, Wilson P, Guest P, Catnach SM, McLean A, Wickham JE, et al. Indomethacin and postprandial gallbladder emptying. *Lancet*. 1992 Feb 1;339(8788):269-71.
143. Wu G. Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs. *Am J Physiol*. 1997 Jun;272(6 Pt 1):G1382-90.

144. Rabier ,D., Kamoun ,P. Metabolism of citrulline in man. *Amino Acids*. 1995 Dec 01(4):299-316.
145. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008 Jun;27(3):328-39.
146. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtman S, Taylor L, Maynor A, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):542-7.
147. Bailly-Botuha C, Colomb V, Thioulouse E, Berthe MC, Garcette K, Dubern B, et al. Plasma citrulline concentration reflects enterocyte mass in children with short bowel syndrome. *Pediatr Res*. 2009 May;65(5):559-63.
148. Fitzgibbons S, Ching YA, Valim C, Zhou J, Iglesias J, Duggan C, et al. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2009 May;44(5):928-32.
149. Vecino Lopez R, Andres Moreno AM, Ramos Boluda E, Martinez-Ojinaga Nodal E, Hernanz Macias A, Prieto Bozano G, et al. Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant. *An Pediatr (Barc)*. 2013 Oct;79(4):218-23.
150. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, et al. Pediatric short bowel syndrome: Redefining predictors of success. *Ann Surg*. 2005 Sep;242(3):403,9; discussion 409-12.
151. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: A 25-year experience. *J Pediatr*. 2004 Aug;145(2):157-63.
152. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, Young RJ, Murray ND, Pinch LW, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr*. 1997 Sep;131(3):356-61.

153. Diamond IR, Struijs MC, de Silva NT, Wales PW. Does the colon play a role in intestinal adaptation in infants with short bowel syndrome? A multiple variable analysis. *J Pediatr Surg*. 2010 May;45(5):975-9.
154. Avitzur Y, Grant D. Intestine transplantation in children: Update 2010. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Apr;57(2):415,31, table of contents.
155. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, et al. The london classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: Report on behalf of the gastro 2009 international working group. *Gut*. 2010 Jul;59(7):882-7.
156. Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Assessment and management. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S29-36.
157. Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM, Bond SJ, Finkbeiner WE, Rudolph CA, et al. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. I: Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. *J Pediatr Surg*. 1989 Oct;24(10):992-7.
158. Oyachi N, Lakshmanan J, Ross MG, Atkinson JB. Fetal gastrointestinal motility in a rabbit model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2004 Mar;39(3):366-70.
159. Ziegler MM, Royal RE, Brandt J, Drasnin J, Martin LW. Extended myectomy-myotomy. A therapeutic alternative for total intestinal aganglionosis. *Ann Surg*. 1993 Oct;218(4):504,9; discussion 509-11.
160. Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, Christensen J, Colletti RB, Cucchiara S, et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: Report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Jan;24(1):102-12.
161. Berdon WE, Baker DH, Blanc WA, Gay B, Santulli TV, Donovan C. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: A new cause of intestinal obstruction in the newborn. report of radiologic findings in five newborn girls. *AJR Am J Roentgenol*. 1976 May;126(5):957-64.

162. Mousa H, Di Lorenzo C. Motility disorders. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation*. 1^a ed ed. United States: Blackwell Publishing; 2008. p. 107-13.
163. Anneren G, Meurling S, Olsen L. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS), an autosomal recessive disorder: Clinical reports and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1991 Nov 1;41(2):251-4.
164. Mousa H, Hyman PE, Cocjin J, Flores AF, Di Lorenzo C. Long-term outcome of congenital intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci*. 2002 Oct;47(10):2298-305.
165. Prieto G. Trastornos de la motilidad: Síndromes de pseudoobstrucción intestinal crónica. In: Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil., editor. *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 1^a edición ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2011. p. 38-46.
166. Hyman PE, Di Lorenzo C, McAdams L, Flores AF, Tomomasa T, Garvey TQ, 3rd. Predicting the clinical response to cisapride in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol*. 1993 Jun;88(6):832-6.
167. Goulet O, Jobert-Giraud A, Michel JL, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Colomb V, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg*. 1999 Apr;9(2):83-9.
168. Di Lorenzo C, Youssef NN. Diagnosis and management of intestinal motility disorders. *Semin Pediatr Surg*. 2010 Feb;19(1):50-8.
169. Vassallo MJ, Camilleri M, Sullivan SN, Thomforde GM. Effects of erythromycin on gut transit in pseudo-obstruction due to hereditary coproporphyrria. *J Clin Gastroenterol*. 1992 Apr;14(3):255-9.
170. Minami T, Nishibayashi H, Shinomura Y, Matsuzawa Y. Effects of erythromycin in chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *J Gastroenterol*. 1996 Dec;31(6):855-9.

171. Lipton AB, Knauer CM. Pseudo-obstruction of the bowel. therapeutic trial of metoclopramide. *Am J Dig Dis*. 1977 Mar;22(3):263-5.
172. Di Lorenzo C, Lucanto C, Flores AF, Idries S, Hyman PE. Effect of sequential erythromycin and octreotide on antroduodenal manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Sep;29(3):293-6.
173. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1461-7.
174. Lyford G, Foxx-Orenstein A. Chronic intestinal pseudoobstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Aug;7(4):317-25.
175. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):421-8.
176. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos GV, Dvorchik I, Sigurdsson L, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg*. 1999 Jan;34(1):27,32; discussion 32-3.
177. Avery GB, Villavicencio O, Lilly JR, Randolph JG. Intractable diarrhea in early infancy. *Pediatrics*. 1968 Apr;41(4):712-22.
178. Goulet O. Diarrhées graves prolongées et diarrhées graves rebelles. In: Navarro J, Schmitz J, editors. *Gastroentérologie pédiatrique*. 2e ed ed. Paris: Flammarion; 2000. p. 325-37.
179. Guarino A, Spagnuolo MI, Russo S, Albano F, Guandalini S, Capano G, et al. Etiology and risk factors of severe and protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995 Feb;20(2):173-8.
180. Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, Barera G, Guarino A. Severe and protracted diarrhea: Results of the 3-year SIGEP multicenter survey. working group of the italian society

of pediatric gastroenterology and hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Jul;29(1):63-8.

181. Davidson GP, Cutz E, Hamilton JR, Gall DG. Familial enteropathy: A syndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive, and hypoplastic villus atrophy. *Gastroenterology.* 1978 Nov;75(5):783-90.

182. Iancu TC, Mahajnah M, Manov I, Shaoul R. Microvillous inclusion disease: Ultrastructural variability. *Ultrastruct Pathol.* 2007 May-Jun;31(3):173-88.

183. Phillips AD, Brown A, Hicks S, Schuller S, Murch SH, Walker-Smith JA, et al. Acetylated sialic acid residues and blood group antigens localise within the epithelium in microvillous atrophy indicating internal accumulation of the glycocalyx. *Gut.* 2004 Dec;53(12):1764-71.

184. Erickson RP, Larson-Thome K, Valenzuela RK, Whitaker SE, Shub MD. Navajo microvillous inclusion disease is due to a mutation in MYO5B. *Am J Med Genet A.* 2008 Dec 15;146A(24):3117-9.

185. Muller T, Hess MW, Schiefermeier N, Pfaller K, Ebner HL, Heinz-Erian P, et al. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet.* 2008 Oct;40(10):1163-5.

186. Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillous atrophy: A clinicopathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992 May;14(4):380-96.

187. Reifen RM, Cutz E, Griffiths AM, Ngan BY, Sherman PM. Tufting enteropathy: A newly recognized clinicopathological entity associated with refractory diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 Apr;18(3):379-85.

188. Murch SH. Unusual enteropathies. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001 Oct;11(4):741,66, vii.

189. Patey N, Scoazec JY, Cuenod-Jabri B, Canioni D, Keding M, Goulet O, et al. Distribution of cell adhesion molecules in infants with intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):833-43.
190. Bird LM, Sivagnanam M, Taylor S, Newbury RO. A new syndrome of tufting enteropathy and choanal atresia, with ophthalmologic, hematologic and hair abnormalities. *Clin Dysmorphol*. 2007 Oct;16(4):211-21.
191. Djeddi D, Verkarre V, Talbotec Cea. Tufting enteropathy and associated disorders [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;33:446.
192. Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H, Chen Z, Nelson SF, Turner D, et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):429-37.
193. Cameron DJ, Barnes GL. Successful pregnancy outcome in tufting enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jan;36(1):158.
194. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: A new era has dawned. *Ann Surg*. 2005 Apr;241(4):607-13.
195. Torres C, Sudan D, Vanderhoof J, Grant W, Botha J, Raynor S, et al. Role of an intestinal rehabilitation program in the treatment of advanced intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Aug;45(2):204-12.
196. Hess RA, Welch KB, Brown PI, Teitelbaum DH. Survival outcomes of pediatric intestinal failure patients: Analysis of factors contributing to improved survival over the past two decades. *J Surg Res*. 2011 Sep;170(1):27-31.
197. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the american society of transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001 Apr;5(2):80-7.

198. American Gastroenterological Association. American gastroenterological association medical position statement: Short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):1105-10.
199. Beath SV, Needham SJ, Kelly DA, Booth IW, Raafat F, Buick RG, et al. Clinical features and prognosis of children assessed for isolated small bowel or combined small bowel and liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1997 Mar;32(3):459-61.
200. Fecteau A, Atkinson P, Grant D. Early referral is essential for successful pediatric small bowel transplantation: The canadian experience. *J Pediatr Surg*. 2001 May;36(5):681-4.
201. Sweet SC, Wong HH, Webber SA, Horslen S, Guidinger MK, Fine RN, et al. Pediatric transplantation in the united states, 1995-2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1132-52.
202. Chungfat N, Dixler I, Cohran V, Buchman A, Abecassis M, Fryer J. Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg*. 2007 Dec;205(6):755-61.
203. Vernon AH, Georgeson KE. Surgical options for short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2001 May;10(2):91-8.
204. Bianchi A. From the cradle to enteral autonomy: The role of autologous gastrointestinal reconstruction. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S138-46.
205. Thompson JS, Rikkers LF. Surgical alternatives for the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1987 Feb;82(2):97-106.
206. Thompson JS. Surgical rehabilitation of intestine in short bowel syndrome. *Surgery*. 2004 May;135(5):465-70.
207. Panis Y, Messing B, Rivet P, Coffin B, Hautefeuille P, Matuchansky C, et al. Segmental reversal of the small bowel as an alternative to intestinal transplantation in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg*. 1997 Apr;225(4):401-7.

208. Hutcher NE, Mendez-Picon G, Salzberg AM. Prejejunal transposition of colon to prevent the development of short bowel syndrome in puppies with 90 per cent small intestine resection. *J Pediatr Surg*. 1973 Oct;8(5):771-7.
209. Bianchi A. Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*. 1980 Apr;15(2):145-51.
210. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh JT, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg*. 2003 Mar;38(3):425-9.
211. Oliveira C, de Silva N, Wales PW. Five-year outcomes after serial transverse enteroplasty in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2012 May;47(5):931-7.
212. Ching YA, Fitzgibbons S, Valim C, Zhou J, Duggan C, Jaksic T, et al. Long-term nutritional and clinical outcomes after serial transverse enteroplasty at a single institution. *J Pediatr Surg*. 2009 May;44(5):939-43.
213. Modi BP, Javid PJ, Jaksic T, Piper H, Langer M, Duggan C, et al. First report of the international serial transverse enteroplasty data registry: Indications, efficacy, and complications. *J Am Coll Surg*. 2007 Mar;204(3):365-71.
214. Andres AM, Thompson J, Grant W, Botha J, Sunderman B, Antonson D, et al. Repeat surgical bowel lengthening with the STEP procedure. *Transplantation*. 2008 May 15;85(9):1294-9.
215. Rege AS, Sudan DL. Autologous gastrointestinal reconstruction: Review of the optimal nontransplant surgical options for adults and children with short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2013 Feb;28(1):65-74.
216. King B, Carlson G, Khalil BA, Morabito A. Intestinal bowel lengthening in children with short bowel syndrome: Systematic review of the bianchi and STEP procedures. *World J Surg*. 2013 Mar;37(3):694-704.

217. Sudan D. Autologous reconstruction of the gastrointestinal tract. In: Langnas AN, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. Intestinal failure. Diagnosis, management and transplantation. 1^a ed ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. p. 236-41.
218. Frongia G, Kessler M, Weih S, Nickkholgh A, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome -- a systematic review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2013 Aug;48(8):1794-805.
219. Kimura K, Soper RT. Isolated bowel segment (model 1): Creation by myoenteropexy. *J Pediatr Surg*. 1990 May;25(5):512-3.
220. Georgeson K, Halpin D, Figueroa R, Vincente Y, Hardin W,Jr. Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 1994 Feb;29(2):316,20; discussion 320-1.
221. Shohl AT et al. Nitrogen metabolism during the orls and parenteral administration of the amino acids of hydrolyzed casein. *J Pediatr*. 1939;15:469.
222. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) and the european society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN), supported by the european society of paediatric research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;41 Suppl 2:S1-87.
223. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 May;36(5):587-607.
224. Lloyd DA. Energy requirements of surgical newborn infants receiving parenteral nutrition. *Nutrition*. 1998 Jan;14(1):101-4.
225. Kaplan AS, Zemel BS, Neiswender KM, Stallings VA. Resting energy expenditure in clinical pediatrics: Measured versus prediction equations. *J Pediatr*. 1995 Aug;127(2):200-5.

226. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004 Nov;114(9):1187-95.
227. Mascarenhas MR, Kerner J.A. SVA. Parenteral and enteral nutrition. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JH, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. Third edition ed. Ontario. Canadá.: B.C. Decker Inc; 2000. p. 1705-52.
228. Markley MA, Pierro A, Eaton S. Hepatocyte mitochondrial metabolism is inhibited in neonatal rat endotoxaemia: Effects of glutamine. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Mar;102(3):337-44.
229. Alverdy JA, Aoy E, Weiss-Carrington P, Burke DA. The effect of glutamine-enriched TPN on gut immune cellularity. *J Surg Res*. 1992 Jan;52(1):34-8.
230. Ding LA, Li JS. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol*. 2003 Jun;9(6):1327-32.
231. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1)(1):CD001457.
232. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1209-15.
233. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4)(4):CD000950.
234. Putet G. Lipid metabolism of the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000 Mar;27(1):57,69, v-vi.
235. Koretz RL, Lipman TO, Klein S, American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2001 Oct;121(4):970-1001.

236. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e678-86.
237. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg*. 2009 Sep;250(3):395-402.
238. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*. 2007 May;85(5):1171-84.
239. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009 Jun;14(3):256-61.
240. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: Role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Jun;15(3):334-40.
241. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Arch Surg*. 2010 Jun;145(6):547-51.
242. Soden JS, Lovell MA, Brown K, Partrick DA, Sokol RJ. Failure of resolution of portal fibrosis during omega-3 fatty acid lipid emulsion therapy in two patients with irreversible intestinal failure. *J Pediatr*. 2010 Feb;156(2):327-31.
243. Fitzgibbons SC, Jones BA, Hull MA, Zurakowski D, Duro D, Duggan C, et al. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2010 Jan;45(1):95,9; discussion 99.
244. Mercer DF, Hobson BD, Fischer RT, Talmon GA, Perry DA, Gerhardt BK, et al. Hepatic fibrosis persists and progresses despite biochemical improvement in children treated with intravenous fish oil emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Apr;56(4):364-9.

245. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Feb;48(2):209-15.
246. Strijbosch RA, Lee S, Arsenault DA, Andersson C, Gura KM, Bistran BR, et al. Fish oil prevents essential fatty acid deficiency and enhances growth: Clinical and biochemical implications. *Metabolism.* 2008 May;57(5):698-707.
247. Seida JC, Mager DR, Hartling L, Vandermeer B, Turner JM. Parenteral omega-3 fatty acid lipid emulsions for children with intestinal failure and other conditions: A systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Jan;37(1):44-55.
248. Ellison RT, 3rd, Giehl TJ. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest.* 1991 Oct;88(4):1080-91.
249. Patruta SI, Horl WH. Iron and infection. *Kidney Int Suppl.* 1999 Mar;69:S125-30.
250. American Medical Association Department of Foods and Nutrition. Multivitamin preparations for parenteral use. A statement by the nutrition advisory group. american medical association department of foods and nutrition, 1975. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1979 Jul-Aug;3(4):258-62.
251. Gillies D, O'Riordan L, Carr D, Frost J, Gunning R, O'Brien I. Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4)(4):CD003827.
252. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011 May;39(4 Suppl 1):S1-34.
253. Robbins J, Cromwell P, Korones DN. Swimming and central venous catheter-related infections in the child with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs.* 1999 Jan;16(1):51-6.

254. Kolacek S, Mestrovic J. Vascular access, including complications. In: Langnas AN, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation*. 1st ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. p. 142-50.
255. Johnston DA, Phillips G, Perry M, McAlpine H, Richards J, Pennington CR. Taurolin for the prevention of parenteral nutrition related infection: Antimicrobial activity and long-term use. *Clin Nutr*. 1993 Dec;12(6):365-8.
256. Bradshaw JH, Puntis JW. Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: A systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Aug;47(2):179-86.
257. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: A heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr*. 2010 Aug;29(4):464-8.
258. Dumichen MJ, Seeger K, Lode HN, Kuhl JS, Ebell W, Degenhardt P, et al. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect*. 2012 Apr;80(4):304-9.
259. Ball PA, Brokenshire E, Parry B, Merrie A, Gillanders L, McIlroy K, et al. Ethanol locking as a possible treatment for microbial contamination of long-term central venous catheters. *Nutrition*. 2003 Jun;19(6):570.
260. Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, Beer J, Korholz D. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Aug;25(8):616-21.
261. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW. Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):318-29.

262. Cober MP, Kovacevich DS, Teitelbaum DH. Ethanol-lock therapy for the prevention of central venous access device infections in pediatric patients with intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011 Jan;35(1):67-73.
263. Wales PW, Kosar C, Carricato M, de Silva N, Lang K, Avitzur Y. Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: Preliminary experience. *J Pediatr Surg.* 2011 May;46(5):951-6.
264. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):467-79.
265. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-801S.
266. Melville CA, Bisset WM, Long S, Milla PJ. Counting the cost: Hospital versus home central venous catheter survival. *J Hosp Infect.* 1997 Mar;35(3):197-205.
267. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002 Jan-Feb;26(1 Suppl):1SA-138SA.
268. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, 2009. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009 May-Jun;33(3):255-9.
269. Ricour C, Gorski AM, Goulet O, de Potter S, Corriol O, Postaire M, et al. Home parenteral nutrition in children: 8 years of experience with 112 patients. *Clin Nutr.* 1990 Apr;9(2):65-71.

270. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology*. 2000 Sep-Oct;47(35):1347-50.
271. Howard L. Home parenteral nutrition: Survival, cost, and quality of life. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S52-9.
272. Detsky AS, McLaughlin JR, Abrams HB, Whittaker JS, Whitwell J, L'Abbe K, et al. A cost-utility analysis of the home parenteral nutrition program at toronto general hospital: 1970-1982. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986 Jan-Feb;10(1):49-57.
273. Richards DM, Irving MH. Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. *Gut*. 1997 Feb;40(2):218-22.
274. Bines JE. Parenteral nutrition-associated liver disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Fourth ed. Ontario: BC Decker Inc; 2004. p. 1455-65.
275. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral nutrition-associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine/liver transplantation. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):9-19.
276. Barclay AR, Beattie LM, Weaver LT, Wilson DC. Systematic review: Medical and nutritional interventions for the management of intestinal failure and its resultant complications in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(2):175-84.
277. Albers MJ, de Gast-Bakker DA, van Dam NA, Madern GC, Tibboel D. Male sex predisposes the newborn surgical patient to parenteral nutrition-associated cholestasis and to sepsis. *Arch Surg*. 2002 Jul;137(7):789-93.
278. Lloyd DA, Zabron AA, Gabe SM. Chronic biochemical cholestasis in patients receiving home parenteral nutrition: Prevalence and predisposing factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Apr 1;27(7):552-60.

279. Wiles A, Woodward JM. Recent advances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 May;12(3):265-72.
280. HAMILTON JR, SASS-KORTSAK A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatr*. 1963 Jul;63:121-32.
281. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1989 Nov-Dec;13(6):586-9.
282. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics*. 1979 Sep;64(3):342-7.
283. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 4;132(7):525-32.
284. Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V, Setchell KD, Squires R, Jr, Couser R, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):237-42.
285. Salvian AJ, Allardyce DB. Impaired bilirubin secretion during total parenteral nutrition. *J Surg Res*. 1980 Jun;28(6):547-55.
286. Guerrerio AL, Mattis L, Conner KG, Hampsey J, Stasinopoulos DM, DeJong R, et al. Oral choline supplementation in children with intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jul;53(1):115-9.
287. von Rettberg H, Hannman T, Subotic U, Brade J, Schaible T, Waag KL, et al. Use of di(2-ethylhexyl)phthalate-containing infusion systems increases the risk for cholestasis. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):710-6.

288. Kaufman SS, Pehlivanova M, Fennelly EM, Rekhtman YM, Gondolesi GE, Little CA, et al. Predicting liver failure in parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome of infancy. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):580,5.e1.
289. Chan S, McCowen KC, Bistran BR, Thibault A, Keane-Ellison M, Forse RA, et al. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery*. 1999 Jul;126(1):28-34.
290. Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2002 Aug;21(4):337-43.
291. Beath SV, Woodward JM. Intestinal failure-associated liver disease. In: Langnas AN, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation*. 1st ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. p. 191-200.
292. Dahms BB, Halpin TC, Jr. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology*. 1981 Jul;81(1):136-44.
293. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: Clinical and histopathologic correlation. *J Pediatr Surg*. 1993 Oct;28(10):1270,4; discussion 1274-5.
294. Hasegawa T, Sasaki T, Kimura T, Nakai H, Sando K, Wasa M, et al. Effects of isolated small bowel transplantation on liver dysfunction caused by intestinal failure and long-term total parenteral nutrition. *Pediatr Transplant*. 2002 Jun;6(3):235-9.
295. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): A prospective study. *Gut*. 2006 Mar;55(3):403-8.
296. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1511-7.

297. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26.
298. Mangus RS, O'Connor MG, Tector AJ, Lim JD, Vianna RM. Use of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index to follow liver fibrosis progression in infants with short gut. *J Pediatr Surg*. 2010 Jun;45(6):1266-73.
299. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1376-82.
300. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: A systematic review. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):912-21.
301. Borsoi Viana MS, Takei K, Collarile Yamaguti DC, Guz B, Strauss E. Use of AST platelet ratio index (APRI score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2009 Jan-Mar;8(1):26-31.
302. O'Connor M, Mangus RS, Tector AJ, Fridell JA, Vianna RM. Utility of liver function tests including aminotransferase-to-platelet ratio index in monitoring liver dysfunction in short-gut infants of varying ages and intestinal lengths. *J Pediatr Surg*. 2011 Jun;46(6):1057-63.
303. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864-71.
304. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70.

305. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001 Jul;7(7):567-80.
306. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9.
307. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):797-805.
308. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: A pilot study. *Gastroenterology.* 1996 Sep;111(3):716-9.
309. Beau P, Labat-Labourdette J, Ingrand P, Beauchant M. Is ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition-related liver disease? *J Hepatol.* 1994 Feb;20(2):240-4.
310. Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant.* 2002 Feb;6(1):37-42.
311. Weber TR, Keller MS. Adverse effects of liver dysfunction and portal hypertension on intestinal adaptation in short bowel syndrome in children. *Am J Surg.* 2002 Dec;184(6):582,6; discussion 586.
312. Muiesan P, Dhawan A, Novelli M, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton ND. Isolated liver transplant and sequential small bowel transplantation for intestinal failure and related liver disease in children. *Transplantation.* 2000 Jun 15;69(11):2323-6.
313. Botha JF, Grant WJ, Torres C, Iverson AK, Sudan DL, Shaw BW, Jr, et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease due to short bowel syndrome. *Liver Transpl.* 2006 Jul;12(7):1062-6.

314. Spagnuolo MI, Ruberto E, Guarino A. Isolated liver transplantation for treatment of liver failure secondary to intestinal failure. *Ital J Pediatr*. 2009 Sep 15;35(1):28.
315. Dell-Olio D, Beath SV, de Ville de Goyet J, Clarke S, Davies P, Lloyd C, et al. Isolated liver transplant in infants with short bowel syndrome: Insights into outcomes and prognostic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Mar;48(3):334-40.
316. Nathan JD, Rudolph JA, Kocoshis SA, Alonso MH, Ryckman FC, Tiao GM. Isolated liver and multivisceral transplantation for total parenteral nutrition-related end-stage liver disease. *J Pediatr Surg*. 2007 Jan;42(1):143-7.
317. Barshes NR, Carter BA, Karpen SJ, O'Mahony CA, Goss JA. Isolated orthotopic liver transplantation for parenteral nutrition-associated liver injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006 Nov-Dec;30(6):526-9.
318. Horslen SP, Sudan DL, Iyer KR, Kaufman SS, Iverson AK, Fox IJ, et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease associated with short bowel syndrome. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):435-9.
319. Diamond IR, Wales PW, Grant DR, Fecteau A. Isolated liver transplantation in pediatric short bowel syndrome: Is there a role? *J Pediatr Surg*. 2006 May;41(5):955-9.
320. Mazariegos GV, Soltys KA, Bond GJ, Squires RH, Sindhi R. Isolated liver transplantation in infants with short gut syndrome: Is less better? *Liver Transpl*. 2006 Jul;12(7):1040-1.
321. Carrel A. La technique operateire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. *Lyon MEO*. 1902;98:859-64.
322. Deltz E, Schroeder P, Gebhardt H, Gundlach M, Engemann R, Timmermann W. First successful clinical small intestine transplantation. tactics and surgical technic. *Chirurg*. 1989 Apr;60(4):235-9.

323. Williams JW, Sankary HN, Foster PF, Loew JM, Goldman GM. Splanchnic transplantation. an approach to the infant dependent on parenteral nutrition who develops irreversible liver disease. JAMA. 1989 Mar 10;261(10):1458-62.
324. Goulet O, Revillon Y, Brousse N, Jan D, Canion D, Rambaud C, et al. Successful small bowel transplantation in an infant. Transplantation. 1992 Apr;53(4):940-3.
325. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Reyes J, Fung JJ, Casavilla A, et al. Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. Transplantation. 1992 Feb;53(2):369-76.
326. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, et al. Clinical intestinal transplantation: A decade of experience at a single center. Ann Surg. 2001 Sep;234(3):404,16; discussion 416-7.
327. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation. 2001 May 15;71(9):1189-204.
328. Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. Liver Transpl. 2003 Jul;9(7):748-53.
329. Sudan DL, Kaufman SS, Shaw BW,Jr, Fox IJ, McCashland TM, Schafer DF, et al. Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. Am J Gastroenterol. 2000 Jun;95(6):1506-15.
330. Sindhi R, Landmark J, Shaw BW,Jr, Fox IJ, Heffron TG, Vanderhoof J, et al. Combined liver/small bowel transplantation using a blood group compatible but nonidentical donor. Transplantation. 1996 Jun 27;61(12):1782-3.
331. Panaro F, DeChristopher PJ, Rondelli D, Testa G, Sankary H, Popescu M, et al. Severe hemolytic anemia due to passenger lymphocytes after living-related bowel transplant. Clin Transplant. 2004 Jun;18(3):332-5.

332. Fishbein TM, Matsumoto CS. Donor evaluation, surgical technique and perioperative management. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation*. 1^a ed ed. United States: Blackwell Publishing; 2008. p. 372-82.
333. Kato T, Ruiz P, Thompson JF, Eskind LB, Weppler D, Khan FA, et al. Intestinal and multivisceral transplantation. *World J Surg*. 2002 Feb;26(2):226-37.
334. Hanto DW, Fishbein TM, Pinson CW, Olthoff KM, Shiffman ML, Punch JD, et al. Liver and intestine transplantation: Summary analysis, 1994-2003. *Am J Transplant*. 2005 Apr;5(4 Pt 2):916-33.
335. Selvaggi G, Gaynor JJ, Moon J, Kato T, Thompson J, Nishida S, et al. Analysis of acute cellular rejection episodes in recipients of primary intestinal transplantation: A single center, 11-year experience. *Am J Transplant*. 2007 May;7(5):1249-57.
336. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, Gaynor JJ, Takahashi H, Mathew J, et al. Transplantation of the spleen: Effect of splenic allograft in human multivisceral transplantation. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):436,44; discussion 445-6.
337. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Mazariegos G, Abu-Elmagd KM, Bueno J, et al. Intestinal transplantation in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*. 1999 Oct;45(4):570-4.
338. Tzvetanov IG, Oberholzer J, Benedetti E. Current status of living donor small bowel transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Jun;15(3):346-8.
339. Gangemi A, Tzvetanov IG, Beatty E, Oberholzer J, Testa G, Sankary HN, et al. Lessons learned in pediatric small bowel and liver transplantation from living-related donors. *Transplantation*. 2009 Apr 15;87(7):1027-30.
340. Gruessner RW, Sharp HL. Living-related intestinal transplantation: First report of a standardized surgical technique. *Transplantation*. 1997 Dec 15;64(11):1605-7.

341. Abu-Elmagd KM. Intestinal transplantation: Indications and patient selection. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. Intestinal Failure. Diagnosis, management and Transplantation. 1^a ed. ed. United States: Blackwell Publishing; 2008. p. 245-53.
342. Testa G, Panaro F, Schena S, Holterman M, Abcarian H, Benedetti E. Living related small bowel transplantation: Donor surgical technique. *Ann Surg.* 2004 Nov;240(5):779-84.
343. Benedetti E, Panaro F, Testa G. Living donor intestinal transplantation. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation. 1^a ed ed. United States: Blackwell Publishing; 2008. p. 262-9.
344. Todo S, Reyes J, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Lee RG, Tzakis A, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg.* 1995 Sep;222(3):270,80; discussion 280-2.
345. Goulet O, Colomb-Jung V, Joly F. Role of the colon in short bowel syndrome and intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Apr;48 Suppl 2:S66-71.
346. Horslen SP. Optimal management of the post-intestinal transplant patient. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S163-9.
347. Pirenne J, Kawai M. The protective effect of the liver: Does it apply to the bowel too? *Transplantation.* 2006 Apr 15;81(7):978-9.
348. Goulet O, Damotte D, Sarnacki S. Liver-induced immune tolerance in recipients of combined liver-intestine transplants. *Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1689-90.
349. Carreno MR, Kato T, Wepler D, Mathew JM, Fuller L, Gomez C, et al. Induction therapy with daclizumab as part of the immunosuppressive regimen in human small bowel and multiorgan transplants. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1015-7.
350. Reyes J, Mazariegos GV, Abu-Elmagd K, Macedo C, Bond GJ, Murase N, et al. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid

depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). *Am J Transplant*. 2005 Jun;5(6):1430-6.

351. Sudan DL, Chinnakotla S, Horslen S, Iyer K, Fox I, Shaw B, et al. Basiliximab decreases the incidence of acute rejection after intestinal transplantation. *Transplant Proc*. 2002 May;34(3):940-1.

352. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, Gaynor JJ, David AI, Bussotti A, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg*. 2006 Jun;243(6):756,64; discussion 764-6.

353. García-Roca R., Gruessner RW. Immunosuppression after intestinal transplantation. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation*. 1^a ed ed. United States: Blackwell Publishing; 2008. p. 305-13.

354. Brophy PD, Thomas SE, McBryde KD, Bunchman TE. Comparison of polyclonal induction agents in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001 Jun;5(3):174-8.

355. Horslen S, Torres C, Collier D, Iyer K, Sudan D, Shaw B, et al. Initial experience using rapamycin immunosuppression in pediatric intestinal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002 May;34(3):934-5.

356. Andres AM, Lopez Santamaria M, Ramos E, Hernandez F, Prieto G, Encinas J, et al. The use of sirolimus as a rescue therapy in pediatric intestinal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010 Nov;14(7):931-5.

357. Fishbein TM, Florman S, Gondolesi G, Schiano T, LeLeiko N, Tschernia A, et al. Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation*. 2002 May 27;73(10):1538-42.

358. Schubert M, Venkataramanan R, Holt DW, Shaw LM, McGhee W, Reyes J, et al. Pharmacokinetics of sirolimus and tacrolimus in pediatric transplant patients. *Am J Transplant*. 2004 May;4(5):767-73.

359. Hauser GJ, Plotkin JS, Fishbein T. Immediate postoperative care of the intestinal transplant recipient. In: Lagnas AN, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation. 1^a ed ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. p. 283-9.
360. Wu T, Demetris A.J. Histopathology of intestinal transplantation. In: Lagnas AN, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation. 1^a ed ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. p. 322-30.
361. Mercer DF. Hot topics in postsmall bowel transplantation: Noninvasive graft monitoring including stool calprotectin and plasma citrulline. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Jun;16(3):316-22.
362. Pappas PA, Saudubray JM, Tzakis AG, Rabier D, Carreno MR, Gomez-Marin O, et al. Serum citrulline and rejection in small bowel transplantation: A preliminary report. *Transplantation*. 2001 Oct 15;72(7):1212-6.
363. Gonderesi GE, Kaufman SS, Sansaricq C, Magid MS, Raymond K, Iledan LP, et al. Defining normal plasma citrulline in intestinal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004 Mar;4(3):414-8.
364. Ruiz P, Tryphonopoulos P, Island E, Selvaggi G, Nishida S, Moon J, et al. Citrulline evaluation in bowel transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Jan-Feb;42(1):54-6.
365. Gonderesi G, Ghirardo S, Raymond K, Hoppenhauer L, Surillo D, Rumbo C, et al. The value of plasma citrulline to predict mucosal injury in intestinal allografts. *Am J Transplant*. 2006 Nov;6(11):2786-90.
366. Hibi T, Nishida S, Garcia J, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, et al. Citrulline level is a potent indicator of acute rejection in the long term following pediatric intestinal/multivisceral transplantation. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12 Suppl 4:S27-32.
367. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jun;12(6):524-34.

368. Sudan D, Vargas L, Sun Y, Bok L, Dijkstra G, Langnas A. Calprotectin: A novel noninvasive marker for intestinal allograft monitoring. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):311-5.
369. Akpinar E, Vargas J, Kato T, Smith L, Hernandez E, Selvaggi G, et al. Fecal calprotectin level measurements in small bowel allograft monitoring: A pilot study. *Transplantation.* 2008 May 15;85(9):1281-6.
370. Cagnola H, Scaravonati R, Cabanne A, Bianchi C, Gruz F, Errea A, et al. Evaluation of calprotectin level in intestinal content as an early marker for graft rejection. *Transplant Proc.* 2010 Jan-Feb;42(1):57-61.
371. Mercer DF, Vargas L, Sun Y, Moreno AM, Grant WJ, Botha JF, et al. Stool calprotectin monitoring after small intestine transplantation. *Transplantation.* 2011 May 27;91(10):1166-71.
372. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J, et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet.* 2003 Jun 28;361(9376):2173-6.
373. Goulet O, Sauvat F, Ruemmele F, Caldari D, Damotte D, Cezard JP, et al. Results of the paris program: Ten years of pediatric intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1667-70.
374. Grant WJ. Surgical complications of intestinal transplantation. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure. Diagnosis, management and Transplantation.* 1^a ed. ed. United States: Blackwell Publishing; 2008. p. 290-6.
375. Cicalese L, Sileri P, Green M, Abu-Elmagd K, Kocoshis S, Reyes J. Bacterial translocation in clinical intestinal transplantation. *Transplantation.* 2001 May 27;71(10):1414-7.
376. Di Benedetto F, Lauro A, Masetti M, Cautero N, Quintini C, Dazzi A, et al. Outcomes after adult isolated small bowel transplantation: Experience from a single european centre. *Dig Liver Dis.* 2005 Apr;37(4):240-6.

377. Hernandez E, Kato T, Tzakis AG, Thompson JF. Post-transplant management. In: Fine RN, Webber SA, Olthoff K.M., Kelly DA, Harmon WE, editors. Pediatric Solid Organ Transplantation. 2^a ed. ed. United States: Blackwell Publishing; 2007. p. 387-93.
378. Infecciones en el paciente trasplantado [Internet].; 2000. Available from: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/index.htm>.
379. Green M, Michaels MG. Infections post-transplantation. In: Fine RN, Webber SA, Olthoff KM, Kelly DA, Harmon WE, editors. Pediatric Solid Organ Transplantation. 2nd edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 103-13.
380. Manez R, Kusne S, Abu-Elmagd K, Reyes J, Irish W, Green M, et al. Factors associated with recurrent cytomegalovirus disease after small bowel transplantation. Transplant Proc. 1994 Jun;26(3):1422-3.
381. Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: The end of the 'silo hypothesis'. Curr Opin Infect Dis. 2007 Aug;20(4):399-407.
382. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transplantation. 2010 Apr 15;89(7):779-95.
383. de la Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ, Aguado JM, Cantisan S, Carratala J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Dec;29(10):735-58.
384. Andrews PA, Emery VC, Newstead C. Summary of the british transplantation society guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. Transplantation. 2011 Dec 15;92(11):1181-7.

385. Freifeld A, Kalil A. Infections in small bowel transplant recipients. In: Langnas A, Goulet O, Quigley EMM, Tappenden KA, editors. *Intestinal Failure. Diagnosis, management and Transplantation*. 1^a ed. ed. United States: Blackwell Publishing; 2008. p. 297-304.
386. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Munoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008 Oct 1;47(7):875-82.
387. Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2009 Jun;11(3):195-202.
388. McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, et al. Prevention and preemptive therapy of postransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation*. 1998 Dec 27;66(12):1604-11.
389. Green M, Bueno J, Rowe D, Mazariegos G, Qu L, Abu-Almagd K, et al. Predictive negative value of persistent low epstein-barr virus viral load after intestinal transplantation in children. *Transplantation*. 2000 Aug 27;70(4):593-6.
390. Holmes RD, Orban-Eller K, Karrer FR, Rowe DT, Narkewicz MR, Sokol RJ. Response of elevated epstein-barr virus DNA levels to therapeutic changes in pediatric liver transplant patients: 56-month follow up and outcome. *Transplantation*. 2002 Aug 15;74(3):367-72.
391. Shiley K, Blumberg E. Herpes viruses in transplant recipients: HSV, VZV, human herpes viruses, and EBV. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Feb;25(1):171-91.
392. Florescu DF, Islam MK, Mercer DF, Grant W, Langnas AN, Freifeld AG, et al. Adenovirus infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Jul 27;90(2):198-204.
393. Hoffman JA. Adenoviral disease in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006 Feb;10(1):17-25.

394. Kaufman SS, Chatterjee NK, Fuschino ME, Morse DL, Morotti RA, Magid MS, et al. Characteristics of human calicivirus enteritis in intestinal transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Mar;40(3):328-33.
395. Morotti RA, Kaufman SS, Fishbein TM, Chatterjee NK, Fuschino ME, Morse DL, et al. Calicivirus infection in pediatric small intestine transplant recipients: Pathological considerations. *Hum Pathol.* 2004 Oct;35(10):1236-40.
396. Florescu DF, Hermesen ED, Kwon JY, Gumeel D, Grant WJ, Mercer DF, et al. Is there a role for oral human immunoglobulin in the treatment for norovirus enteritis in immunocompromised patients? *Pediatr Transplant.* 2011 Nov;15(7):718-21.
397. Pena MJ, Moreno-Perez D, Contreras JR, Matos TH, Gomez ML, Grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP, et al. Consensus document by the spanish society of paediatric infectious diseases and the advisory committee on vaccines of the spanish paediatrics association on vaccination in immunocompromised children. *An Pediatr (Barc).* 2011 Dec;75(6):413.e1,413.22.
398. Brizendine KD, Vishin S, Baddley JW. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 May;9(5):571-81.
399. Abu-Elmagd K, Reyes J, Todo S, Rao A, Lee R, Irish W, et al. Clinical intestinal transplantation: New perspectives and immunologic considerations. *J Am Coll Surg.* 1998 May;186(5):512,25; discussion 525-7.
400. Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris AJ. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation.* 2003 Apr 27;75(8):1241-8.
401. Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Hutson WR, et al. Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 1996 Jun;110(6):1820-34.
402. Ishii T, Mazariegos GV, Bueno J, Ohwada S, Reyes J. Exfoliative rejection after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2003 Jun;7(3):185-91.

403. Ruiz P, Bagni A, Brown R, Cortina G, Harpaz N, Magid MS, et al. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: Results of the pathology workshop at the VIII international small bowel transplant symposium. *Transplant Proc.* 2004 Mar;36(2):335-7.
404. Remotti H, Subramanian S, Martinez M, Kato T, Magid MS. Small-bowel allograft biopsies in the management of small-intestinal and multivisceral transplant recipients: Histopathologic review and clinical correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Jul;136(7):761-71.
405. Sano N, Nio M, Shimaoka S, Ishii T, Amae S, Wada M, et al. High trough levels of oral FK506 induced by loss of small intestine. *Pediatr Transplant.* 2001 Dec;5(6):434-8.
406. Montgomery RA, Cozzi E, West LJ, Warren DS. Humoral immunity and antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Semin Immunol.* 2011 Aug;23(4):224-34.
407. Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Demetris AJ. A clinicopathologic study of isolated intestinal allografts with preformed IgG lymphocytotoxic antibodies. *Hum Pathol.* 2004 Nov;35(11):1332-9.
408. Dick AA, Horslen S. Antibody-mediated rejection after intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 Apr 3.
409. Troxell ML, Higgins JP, Kambham N. Evaluation of C4d staining in liver and small intestine allografts. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Oct;130(10):1489-96.
410. de Serre NP, Canioni D, Lacaille F, Talbotec C, Dion D, Brousse N, et al. Evaluation of c4d deposition and circulating antibody in small bowel transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Jun;8(6):1290-6.
411. Genberg H, Hansson A, Wernerson A, Wennberg L, Tyden G. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. *Transplantation.* 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S33-6.

412. Tsai HL, Island ER, Chang JW, Gonzalez-Pinto I, Tryphonopoulos P, Nishida S, et al. Association between donor-specific antibodies and acute rejection and resolution in small bowel and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2011 Sep 27;92(6):709-15.
413. Gerlach UA, Schoenemann C, Lachmann N, Koch M, Pascher A. Salvage therapy for refractory rejection and persistence of donor-specific antibodies after intestinal transplantation using the proteasome inhibitor bortezomib. *Transpl Int*. 2011 May;24(5):e43-5.
414. Parizhskaya M, Redondo C, Demetris A, Jaffe R, Reyes J, Ruppert K, et al. Chronic rejection of small bowel grafts: Pediatric and adult study of risk factors and morphologic progression. *Pediatr Dev Pathol*. 2003 May-Jun;6(3):240-50.
415. Takahashi H, Kato T, Delacruz V, Nishida S, Selvaggi G, Weppler D, et al. Analysis of acute and chronic rejection in multiple organ allografts from retransplantation and autopsy cases of multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2008 Jun 15;85(11):1610-6.
416. Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: A population-based study. *Liver Transpl*. 2008 Oct;14(10):1428-36.
417. Allen U, Hebert D, Moore D, Dror Y, Wasfy S, Canadian PTLT Survey Group--1998. Epstein-barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients, 1988-97: A canadian multi-centre experience. *Pediatr Transplant*. 2001 Jun;5(3):198-203.
418. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-32.
419. Manez R, Breinig MC, Linden P, Wilson J, Torre-Cisneros J, Kusne S, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary epstein-barr virus infection after liver transplantation: The role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 1997 Dec;176(6):1462-7.

420. McLaughlin K, Wajstaub S, Marotta P, Adams P, Grant DR, Wall WJ, et al. Increased risk for posttransplant lymphoproliferative disease in recipients of liver transplants with hepatitis C. *Liver Transpl*. 2000 Sep;6(5):570-4.
421. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ, Homan van der Heide JJ, Veeger NJ, et al. Early onset post-transplant lymphoproliferative disease is associated with allograft localization. *Clin Transplant*. 2005 Jun;19(3):327-34.
422. Katz BZ, Pahl E, Crawford SE, Kostyk MC, Rodgers S, Seshadri R, et al. Case-control study of risk factors for the development of post-transplant lymphoproliferative disease in a pediatric heart transplant cohort. *Pediatr Transplant*. 2007 Feb;11(1):58-65.
423. Leblond V, Choquet S. Lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *J Hepatol*. 2004 May;40(5):728-35.
424. Caillard S, Agodoa LY, Bohen EM, Abbott KC. Myeloma, hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: Characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation*. 2006 Mar 27;81(6):888-95.
425. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, et al. Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2619-25.
426. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol*. 1988 Oct;133(1):173-92.
427. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis*. 2001 Jun;3(2):70-8.
428. Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, Harmon WE, Tejani AH. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: A report of the north american pediatric renal transplant cooperative study. *Pediatr Transplant*. 2002 Oct;6(5):396-9.

429. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 15;76(9):1289-93.
430. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(7):883-9.
431. Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, Knight RJ, Katz SM, Lai D, et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005 Sep 27;80(6):749-58.
432. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):222-30.
433. Abu-Elmagd KM, Mazariegos G, Costa G, Soltys K, Bond G, Sindhi R, et al. Lymphoproliferative disorders and de novo malignancies in intestinal and multivisceral recipients: Improved outcomes with new outlooks. *Transplantation*. 2009 Oct 15;88(7):926-34.
434. Posttransplantation lymphoproliferative disorders [Internet].; 2000. Available from: <http://cme.medscape.com/viewarticle/418457>.
435. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS guidelines. *Br J Haematol*. 2010 Jun;149(5):675-92.
436. Bingler MA, Feingold B, Miller SA, Quivers E, Michaels MG, Green M, et al. Chronic high epstein-barr viral load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease/lymphoma in children. *Am J Transplant*. 2008 Feb;8(2):442-5.
437. Green M, Soltys K, Rowe DT, Webber SA, Mazareigos G. Chronic high epstein-barr viral load carriage in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009 May;13(3):319-23.

438. Lau AH, Soltys K, Sindhi RK, Bond G, Mazariegos GV, Green M. Chronic high epstein-barr viral load carriage in pediatric small bowel transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010 Jun;14(4):549-53.
439. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder(bigstar). *Am J Transplant*. 2011 Feb;11(2):336-47.
440. Webber SA, Green M. Post-transplant lymphoproliferative disorders and malignancy. In: Fine RN, Webber SA, Olthoff K.M., Harmon WE, editors. *Pediatric solid organ transplantation*. Second edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 114-23.
441. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: Results of a phase II trial. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1661-7.
442. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socie G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: Results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3053-7.
443. Davis JE, Moss DJ. Treatment options for post-transplant lymphoproliferative disorder and other epstein-barr virus-associated malignancies. *Tissue Antigens*. 2004 Apr;63(4):285-92.
444. Wu G, Selvaggi G, Nishida S, Moon J, Island E, Ruiz P, et al. Graft-versus-host disease after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2011 Jan 27;91(2):219-24.
445. Mazariegos GV, Abu-Elmagd K, Jaffe R, Bond G, Sindhi R, Martin L, et al. Graft versus host disease in intestinal transplantation. *Am J Transplant*. 2004 Sep;4(9):1459-65.
446. Michallet M, Corront B, Bosson JL, Molina L, Peissel B, Maraninchi D, et al. Role of splenectomy in incidence and severity of acute graft-versus-host disease: A multicenter study of 157 patients. *Bone Marrow Transplant*. 1991 Jul;8(1):13-7.

447. Nakai K, Mineishi S, Kami M, Saito T, Hori A, Kojima R, et al. Antithymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstitution. *Transplantation*. 2003 Jun 27;75(12):2135-43.
448. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945-56.
449. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Feb;57(1):273-95.
450. Taylor AL, Gibbs P, Sudhindran S, Key T, Goodman RS, Morgan CH, et al. Monitoring systemic donor lymphocyte macrochimerism to aid the diagnosis of graft-versus-host disease after liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Feb 15;77(3):441-6.
451. Domiati-Saad R, Klintmalm GB, Netto G, Agura ED, Chinnakotla S, Smith DM. Acute graft versus host disease after liver transplantation: Patterns of lymphocyte chimerism. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2968-73.
452. Schroeder T, Haas R, Kobbe G. Treatment of graft-versus-host disease with monoclonal antibodies and related fusion proteins. *Expert Rev Hematol*. 2010 Oct;3(5):633-51.
453. Ho VT, Cutler C. Current and novel therapies in acute GVHD. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Jun;21(2):223-37.
454. Carpenter PA, Sanders JE. Steroid-refractory graft-vs.-host disease: Past, present and future. *Pediatr Transplant*. 2003;7 Suppl 3:19-31.
455. Wolf D, von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, Schleuning M, von Bergwelt-Baildon M, Held SA, et al. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):16-25.

456. Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, et al. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: Clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion*. 2007 Dec;47(12):2276-89.
457. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): First-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Dec;16(12):1611-28.
458. Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol*. 2011 Nov;18(6):414-20.
459. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):46-61.
460. Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo SB, Bienfang D, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):756-62.
461. Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F, Stanzani M, Van Lint MT, Fili C, et al. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: A GITMO study. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Aug;40(3):273-7.
462. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: A systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Sep;15(9):1005-13.
463. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, Flowers ME, Lee SJ, Carpenter PA, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5074-82.
464. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jan;17(1):1-17.

465. Al-Uzri A, Yorgin PD, Kling PJ. Anemia in children after transplantation: Etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant*. 2003 Aug;7(4):253-64.
466. Dierickx D, Monbaliu D, De Rycke A, Wisanto E, Lerut E, Devos T, et al. Thrombotic microangiopathy following intestinal transplantation: A single center experience. *Transplant Proc*. 2010 Jan-Feb;42(1):79-81.
467. Humar A, Jessurun J, Sharp HL, Gruessner RW. Hemolytic uremic syndrome in small-bowel transplant recipients: The first two case reports. *Transpl Int*. 1999;12(5):387-90.
468. Banerjee D, Kupin W, Roth D. Hemolytic uremic syndrome after multivisceral transplantation treated with intravenous immunoglobulin. *J Nephrol*. 2003 Sep-Oct;16(5):733-5.
469. Paramesh AS, Grosskreutz C, Florman SS, Gondolessi GE, Sharma S, Kaufman SS, et al. Thrombotic microangiopathy associated with combined sirolimus and tacrolimus immunosuppression after intestinal transplantation. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):129-31.
470. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 2008 Apr;141(2):149-69.
471. Acquazzino MA, Fischer RT, Langnas A, Coulter DW. Refractory autoimmune hemolytic anemia after intestinal transplant responding to conversion from a calcineurin to mTOR inhibitor. *Pediatr Transplant*. 2013 Aug;17(5):466-71.
472. Botija G, Ybarra M, Ramos E, Molina M, Sarria J, Martinez-Ojinaga E, et al. Autoimmune cytopenia after paediatric intestinal transplantation: A case series. *Transpl Int*. 2010 Oct;23(10):1033-7.
473. Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol*. 2001 Nov;8(6):411-6.

474. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: The massachusetts general hospital data and a review of the literature. *Transfusion*. 2006 May;46(5):741-53.
475. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1511-3.
476. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, et al. The effect of treatment with campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol*. 2001 Sep;114(4):891-8.
477. Cheung WW, Hwang GY, Tse E, Kwong YL. Alemtuzumab induced complete remission of autoimmune hemolytic anemia refractory to corticosteroids, splenectomy and rituximab. *Haematologica*. 2006 May;91(5 Suppl):ECR13.
478. Hampton DD, Poleski MH, Onken JE. Inflammatory bowel disease following solid organ transplantation. *Clin Immunol*. 2008 Sep;128(3):287-93.
479. De Greef E, Avitzur Y, Grant D, De-Angelis M, Ng V, Jones N, et al. Infliximab as salvage therapy in paediatric intestinal transplant with steroid- and thymoglobulin-resistant late acute rejection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Apr;54(4):565-7.
480. Quiros-Tejeira RE. Immunological complications beyond rejection after intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Jun;17(3):268-72.
481. Middleton SJ, Jamieson NV. The current status of small bowel transplantation in the UK and internationally. *Gut*. 2005 Nov;54(11):1650-7.
482. Castillo RO, Zarge R, Cox K, Strichartz D, Berquist W, Bonham CA, et al. Pediatric intestinal transplantation at packard children's Hospital/Stanford university medical center: Report of a four-year experience. *Transplant Proc*. 2006 Jul-Aug;38(6):1716-7.

483. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: Major advances with new challenges. *Ann Surg.* 2009 Oct;250(4):567-81.
484. Mazariegos GV, Steffick DE, Horslen S, Farmer D, Fryer J, Grant D, et al. Intestine transplantation in the united states, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4 Pt 2):1020-34.
485. Velanovich V. Using quality-of-life instruments to assess surgical outcomes. *Surgery.* 1999 Jul;126(1):1-4.
486. Cameron EA, Binnie JA, Jamieson NV, Pollard S, Middleton SJ. Quality of life in adults following small bowel transplantation. *Transplant Proc.* 2002 May;34(3):965-6.
487. Pironi L, Paganelli F, Lauro A, Spinucci G, Guidetti M, Pinna AD. Quality of life on home parenteral nutrition or after intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Jul-Aug;38(6):1673-5.
488. Pironi L, Baxter JP, Lauro A, Guidetti M, Agostini F, Zanfi C, et al. Assessment of quality of life on home parenteral nutrition and after intestinal transplantation using treatment-specific questionnaires. *Am J Transplant.* 2012 Dec;12 Suppl 4:S60-6.
489. Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, Zenati M, Martin L, Koritsky DA, et al. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg.* 2012 Sep;256(3):494-508.
490. Sudan DL, Iverson A, Weseman RA, Kaufman S, Horslen S, Fox IJ, et al. Assessment of function, growth and development, and long-term quality of life after small bowel transplantation. *Transplant Proc.* 2000 Sep;32(6):1211-2.
491. Sudan D, Horslen S, Botha J, Grant W, Torres C, Shaw B, Jr, et al. Quality of life after pediatric intestinal transplantation: The perception of pediatric recipients and their parents. *Am J Transplant.* 2004 Mar;4(3):407-13.

492. Sudan D, Iyer K, Horslen S, Shaw B,Jr, Langnas A. Assessment of quality of life after pediatric intestinal transplantation by parents and pediatric recipients using the child health questionnaire. *Transplant Proc.* 2002 May;34(3):963-4.
493. Ngo KD, Farmer DG, McDiarmid SV, Artavia K, Ament ME, Vargas J, et al. Pediatric health-related quality of life after intestinal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011 Dec;15(8):849-54.
494. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. Child health questionnaire. A user manual. In: *HealthAct*, editor. ; 1999.
495. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: Reliability and validity of the pediatric quality of life inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care.* 2001 Aug;39(8):800-12.
496. Zurcher M, Tramer MR, Walder B. Colonization and bloodstream infection with single-versus multi-lumen central venous catheters: A quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004 Jul;99(1):177-82.
497. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: The management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Mar;37(6):587-603.
498. Giovanelli M, Gupte GL, McKiernan P, Pocock P, Beath SV, Lloyd C, et al. Impact of change in the united kingdom pediatric donor organ allocation policy for intestinal transplantation. *Transplantation.* 2009 Jun 15;87(11):1695-9.
499. Hernandez F, Andres AM, Encinas JL, Dominguez E, Gamez M, Murcia FJ, et al. Preservation of the native spleen in multivisceral transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013 Sep;17(6):556-60.
500. Kato T, Gaynor JJ, Selvaggi G, Mittal N, Thompson J, McLaughlin GE, et al. Intestinal transplantation in children: A summary of clinical outcomes and prognostic factors in 108 patients from a single center. *J Gastrointest Surg.* 2005 Jan;9(1):75,89; discussion 89.

501. Trevizol AP, David AI, Dias ER, Mantovani D, Pecora R, D'Albuquerque LA. Intestinal and multivisceral transplantation immunosuppression protocols--literature review. *Transplant Proc.* 2012 Oct;44(8):2445-8.
502. Akhter K, Timpone J, Matsumoto C, Fishbein T, Kaufman S, Kumar P. Six-month incidence of bloodstream infections in intestinal transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2012 Jun;14(3):242-7.
503. Timpone JG,Jr, Girlanda R, Rudolph L, Fishbein TM. Infections in intestinal and multivisceral transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2013 Jun;27(2):359-77.
504. Florescu DF, Langnas AN, Grant W, Mercer DF, Botha J, Qiu F, et al. Incidence, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus disease in small bowel transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2012 May;16(3):294-301.
505. Lee BE, Pang XL, Robinson JL, Bigam D, Monroe SS, Preiksaitis JK. Chronic norovirus and adenovirus infection in a solid organ transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Apr;27(4):360-2.
506. van der Meijden E, Janssens RW, Lauber C, Bouwes Bavinck JN, Gorbelenya AE, Feltkamp MC. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS Pathog.* 2010 Jul 29;6(7):e1001024.
507. Florescu DF, Qiu F, Mercer DF, Langnas AN, Shafer LR, Kalil AC. Risk factors for systemic candida infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Feb;31(2):120-3.
508. Selvaggi G, Kato T, Gaynor JJ, Thompson J, Nishida S, Madariaga J, et al. Analysis of rejection episodes in over 100 pediatric intestinal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006 Jul-Aug;38(6):1711-2.
509. Sanchez-Fueyo A, Strom TB. Immunological tolerance and liver transplantation. *J Hepatol.* 2004 Nov;41(5):698-705.

510. Kawai M, Kitade H, Mathieu C, Waer M, Pirenne J. Inhibitory and stimulatory effects of cyclosporine A on the development of regulatory T cells in vivo. *Transplantation*. 2005 May 15;79(9):1073-7.
511. Bishop GA, Sun J, Sheil AG, McCaughan GW. High-dose/activation-associated tolerance: A mechanism for allograft tolerance. *Transplantation*. 1997 Nov 27;64(10):1377-82.
512. Nishida S, Levi DM, Moon JI, Madariaga JR, Kato T, Selvaggi G, et al. Intestinal transplantation with alemtuzumab (campath-1H) induction for adult patients. *Transplant Proc*. 2006 Jul-Aug;38(6):1747-9.
513. Lauro A, Zanfi C, Bagni A, Cescon M, Siniscalchi A, Pellegrini S, et al. Induction therapy in adult intestinal transplantation: Reduced incidence of rejection with "2-dose" alemtuzumab protocol. *Clin Transplant*. 2013 Jul;27(4):567-70.
514. Amezcua N, Crespo M, Lopez-Cobos M, Millan MA, Vinas O, Sole M, et al. Relevance of MICA antibodies in acute humoral rejection in renal transplant patients. *Transpl Immunol*. 2006 Dec;17(1):39-42.
515. Zou Y, Stastny P, Susal C, Dohler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1293-300.
516. Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):19-47.
517. Abu-Elmagd KM, Wu G, Costa G, Lunz J, Martin L, Koritsky DA, et al. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation: Long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant*. 2012 Nov;12(11):3047-60.
518. Berger M, Zeevi A, Farmer DG, Abu-Elmagd KM. Immunologic challenges in small bowel transplantation. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12 Suppl 4:S2-8.

519. Noguchi Si S, Reyes J, Mazariegos GV, Parizhskaya M, Jaffe R. Pediatric intestinal transplantation: The resected allograft. *Pediatr Dev Pathol*. 2002 Jan-Feb;5(1):3-21.
520. Swanson BJ, Talmon GA, Wisecarver JW, Grant WJ, Radio SJ. Histologic analysis of chronic rejection in small bowel transplantation: Mucosal and vascular alterations. *Transplantation*. 2013 Jan 27;95(2):378-82.
521. Slingeneyer A, Mion C, Mourad G, Canaud B, Faller B, Beraud JJ. Progressive sclerosing peritonitis: A late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1983;29:633-40.
522. Araki Y, Hataya H, Tanaka Y, Fukuzawa R, Ikeda M, Kawamura K, et al. Long-term peritoneal dialysis is a risk factor of sclerosing encapsulating peritonitis for children. *Perit Dial Int*. 2000 Jul-Aug;20(4):445-51.
523. Garosi G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis: One or two nosological entities? *Semin Dial*. 2000 Sep-Oct;13(5):297-308.
524. Santos-Magadan S, Chiva-de-Agustin M. Sclerosing encapsulating peritonitis in a patient being treated with atenolol. *Radiologia*. 2013 Apr 23.
525. Cecka JM, Zhang Q, Reed EF. Preformed cytotoxic antibodies in potential allograft recipients: Recent data. *Hum Immunol*. 2005 Apr;66(4):343-9.
526. Mizutani K, Terasaki P, Rosen A, Esquenazi V, Miller J, Shih RN, et al. Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. *Am J Transplant*. 2005 Sep;5(9):2265-72.
527. Ramos E, Hernandez F, Andres A, Martinez-Ojinaga E, Molina M, Sarria J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders and other malignancies after pediatric intestinal transplantation: Incidence, clinical features and outcome. *Pediatr Transplant*. 2013 Jun 4.

528. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): Risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Sep;8(3):173-83.
529. Stojanova J, Caillard S, Rousseau A, Marquet P. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): Pharmacological, virological and other determinants. *Pharmacol Res*. 2011 Jan;63(1):1-7.
530. Andres AM, Santamaria ML, Ramos E, Sarria J, Molina M, Hernandez F, et al. Graft-vs-host disease after small bowel transplantation in children. *J Pediatr Surg*. 2010 Feb;45(2):330-6.
531. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Wu T, Murase N, Zeevi A, et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int*. 2009 Jan;22(1):96-109.
532. Feito-Rodriguez M, de Lucas-Laguna R, Gomez-Fernandez C, Sendagorta-Cudos E, Collantes E, Beato MJ, et al. Cutaneous graft versus host disease in pediatric multivisceral transplantation. *Pediatr Dermatol*. 2013 May-Jun;30(3):335-41.
533. Qian L, Wu Z, Shen J. Advances in the treatment of acute graft-versus-host disease. *J Cell Mol Med*. 2013 Aug;17(8):966-75.
534. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):30-45.
535. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993 Dec;44(4):237-42.
536. Rana A, Robles S, Russo MJ, Halazun KJ, Woodland DC, Witkowski P, et al. The combined organ effect: Protection against rejection? *Ann Surg*. 2008 Nov;248(5):871-9.

537. Nayyar N, Mazariegos G, Ranganathan S, Soltys K, Bond G, Jaffe R, et al. Pediatric small bowel transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2010 Feb;19(1):68-77.
538. Desai CS, Maegawa FB, Gruessner AC, Gruessner RW, Khan KM. Age-based disparity in outcomes of intestinal transplants in pediatric patients. *Am J Transplant*. 2012 Dec;12 Suppl 4:S43-8.
539. Desai CS, Khan KM, Gruessner AC, Fishbein TM, Gruessner RW. Intestinal retransplantation: Analysis of organ procurement and transplantation network database. *Transplantation*. 2012 Jan 15;93(1):120-5.
540. Kato T, Mittal N, Nishida S, Levi D, Yamashiki N, Miller B, et al. The role of intestinal transplantation in the management of babies with extensive gut resections. *J Pediatr Surg*. 2003 Feb;38(2):145-9.
541. Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):998-1008.
542. Sudan D. Long-term outcomes and quality of life after intestine transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Jun;15(3):357-60.